

Extract from:

JPA 2003-335762

(54) [Title of the Invention] Novel biphenyl derivatives.

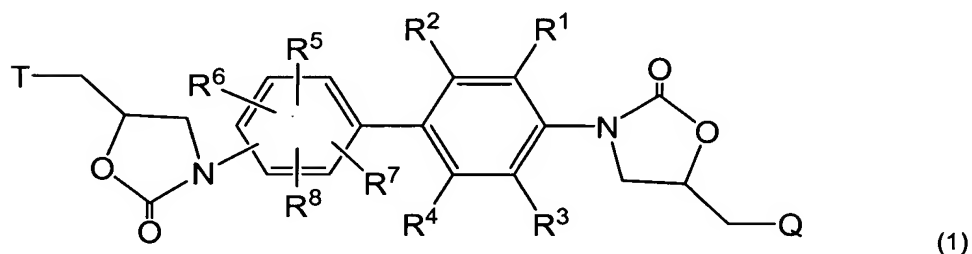
(57) [Abstract]

[The Problem] To provide novel compounds having superior antibacterial activity, not only against sensitive bacteria towards which existing drugs have shown efficacy, but also against multidrug-resistant bacteria [for example, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus fecium* (VRE) and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)].

[The Means of Solution]

Biphenyl derivatives, or their pharmaceutically permitted salts, or their solvates represented by general formula (I):

[Chemical Expression 1]



(in which formula: R^1 to R^8 independently denote hydrogen atoms or halogen atoms, etc.; T and Q may be the same, or different, and denote halogen atoms, hydroxyl groups, C_1 to C_8 alkoxy groups, which may be substituted, C_1 to C_8 alkanoyloxy groups, which may be substituted, C_1 to C_8 alkylsulfonyloxy groups, which may be substituted, amino groups, azide groups, N,N-di- $-C_1$ to $-C_8$ alkylamino groups, which may be substituted and di- $-C_1$ to $-C_8$ alkanoylamino groups, which may be substituted.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-335762

(P2003-335762A)

(43) 公開日 平成15年11月28日 (2003. 11. 28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 263/20		C 0 7 D 263/20	4 C 0 5 6
A 6 1 K 31/422		A 6 1 K 31/422	4 C 0 5 7
	31/433	31/433	4 C 0 6 3
	31/7012	31/7012	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/04		A 6 1 P 31/04	4 H 0 4 8

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-144414 (P2002-144414)

(22) 出願日 平成14年 5 月20日 (2002. 5. 20)

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番16号

(72) 発明者 塩川 宗二郎

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 石川 誠

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 柳沢 由美子

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

最終頁に続く

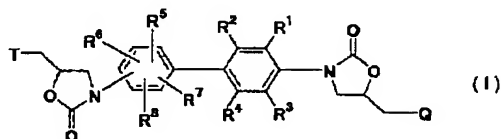
(54) 【発明の名称】 新規ビフェニル誘導体

(57) 【要約】

【課題】 既存薬が有効性を示す感受性菌に加えて、多剤耐性菌 (MRSA、VRE、PRSP等) にも優れた抗菌活性を有する新規な化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



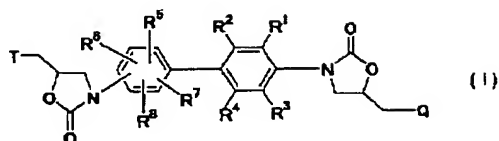
(式中、 $R^1 - R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子等を表し、T及びQは、同じであっても異なってもよく、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルカノイルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルキルスルホニルオキシ基、アミノ基、アジド基、置換されていてもよいN、N-ジ $C_1 - C_8$ アルキルアミノ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルカノイルアミノ基等を表す。) で

示されるビフェニル誘導体またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物。これらを有効成分として含有する医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)

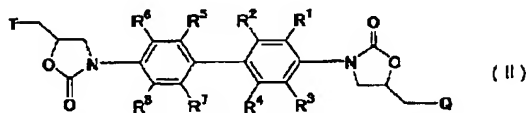
【化1】



(式中、 $R^1 - R^8$ は、同一であっても異なっており、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルコキシ基を表し、T及びQは、同一であっても異なっており、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルカノイルオキシ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルキルスルホニルオキシ基、アミノ基、アジド基、置換されていてもよい $N - C_1 - C_8$ アルキルアミノ基、置換されていてもよいN、N-ジ $C_1 - C_8$ アルキルアミノ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルカノイルアミノ基、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ のシクロアルケニルカルボニルアミノ基、置換されていてもよい単環性の飽和複素環カルボニルアミノ基、置換されていてもよい単環性の不飽和複素環カルボニルアミノ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルキル(チオカルボニル)アミノ基、置換されていてもよい $N - C_1 - C_8$ アルキル- $N - C_1 - C_8$ アルカノイルアミノ基、置換されていてもよいグアニジノ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルキルスルホンアミド基、置換されていてもよい単環性の不飽和複素環、置換されていてもよい縮環した不飽和複素環、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルキルオキシカルボニルアミノ基、置換されていてもよいトリ $C_1 - C_8$ アルキルシリルオキシ基、 $N - C_1 - C_8$ アルキル- $N - C_1 - C_8$ のアルキルオキシカルボニルアミノ基を表す。)で示されるビフェニル誘導体またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物。

【請求項2】一般式(II)

【化2】



(式中、 $R^1 - R^8$ 、T及びQは、一般式(I)で定義したものと同義である。)で示されるビフェニル誘導体またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物。

【請求項3】 R^2 と R^4 のうちのいずれか一つがフッ素原子であり、同時に、 R^5 と R^7 のうちのいずれか一つがフッ素原子である請求項2記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物。

【請求項4】4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-チオアセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(N- α -tert-ブトキシカルボニル-O-tert-ブチル-L-セリルアミノ)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-L-セリルアミノメチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-グアニジノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(N- α , im-ジ-tert-ブトキシカルボニル-L-ヒスチジルアミノ)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-L-ヒスチジルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-(N- α , ω 1, ω 2-トリ-tert-ブトキシカルボニル-L-アルギニルアミノ)メチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-L-アルギニルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-(1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラヌロンアミド)メチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4

- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサ
 ゾリジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロ-4' -
 (5 (S) - (2 S) - ヒドロキシ-4- (4-メト
 キシベンジルオキシカルボニルアミノ) プチルアミド)
 メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェ
 ニル、4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキ
 ソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (S) -
 (4-アミノ- (2 S) - ヒドロキシプチルアミド) メ
 チル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2,
 2' -ジフルオロビフェニル、4- (5 (S) - アセト
 アミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)
 -4' - (5 (S) - (N- (tert-ブトキシカル
 ボニル) グリシル) アミノメチル-2-オキシオキサ
 ゾリジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロビフェニ
 ル、4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (S) - グリ
 シルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イ
 ル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、4- (5
 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジ
 ン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロ-4' - (5
 (S) - ヒドロキシアセトアミドメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4- (5 (S)
 - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3
 -イル) -2, 2' -ジフルオロ-4' - (5 (S) -
 シキミアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イ
 ル) ビフェニル、4- (5 (S) - アセトアミドメチ
 ル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -4' -
 (5 (S) - (2 (S), 3-ジヒドロキシプロピオン
 アミド) メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イ
 ル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、4- (5
 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジ
 ン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロ-4' - (5
 (S) - (3H-イミダゾール-4-カルボキサミド)
 メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェ
 ニル、4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキ
 ソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (S) -
 (2 (RS), 3-ジ- (tert-ブトキシカルボニ
 ルアミノ) プロピオンアミド) メチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロビフェ
 ニル、4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキ
 ソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (S) -
 (2 (RS), 3-ジアミノプロピオンアミド) メチル
 -2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2, 2' -
 ジフルオロビフェニル、4, 4' -ビス (5 (R) - ア
 セトキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イ
 ル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、4- (5
 (R) - アセトキシメチル-2-オキシオキサゾリジ
 ン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロ-4' - (5
 (R) - ヒドロキシメチル-2-オキシオキサゾリジ
 ン-3-イル) ビフェニル、4, 4' -ビス (5 (R) -

ヒドロキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イ
 ル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、N- (3-
 (4' - (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロビ
 フェニル-4-イル) -2-オキシオキサゾリジン-5
 (S) -イル) メチルマロナミック酸 エチル エステ
 ル、N- (3- (4' - (5 (S) - アセトアミドメチ
 ル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'
 -ジフルオロビフェニル-4-イル) -2-オキシ
 オキサゾリジン-5 (S) -イル) メチルマロナミック酸、
 4, 4' -ビス (5 (S) - tert-ブトキシカルボ
 ニルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イ
 ル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、4, 4' -ビ
 ス (5 (S) - アミノメチル-2-オキシオキサゾリジ
 ン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、4
 - (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロ-4' -
 (5 (S) - メタンスルホンアミドメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4, 4' -ビ
 ス (5 (R) - メトキシメチル-2-オキシオキサゾリ
 ジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、
 4, 4' -ビス (5 (S) - (N- (tert-ブトキ
 シカルボニル) グリシル) アミノメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロビフェ
 ニル、4, 4' -ビス (5 (S) - グリシルアミノメ
 チル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2,
 2' -ジフルオロビフェニル、4- (5 (S) - tert
 -ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (S) - (N-
 (tert-ブトキシカルボニル) グリシル) アミノメ
 チル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2,
 2' -ジフルオロビフェニル、4- (5 (S) - アミノ
 メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2,
 2' -ジフルオロ-4' - (5 (S) - グリシルアミノ
 メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェ
 ニル、4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキ
 ソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (S) -
 N, N-ジメチルアミノメチル-2-オキシオキサゾリ
 ジン-3-イル) -2, 2' -ジフルオロビフェニル、
 4- (5 (R) - tert-ブチルジメチルシリル
 オキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -
 2, 2' -ジフルオロ-4' - (5 (R) - メトキシメ
 チル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェニ
 ル、2, 2' -ジフルオロ-4- (5 (R) - ヒドロキ
 シメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -
 4' - (5 (R) - メトキシメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4- (5 (S) - t
 ert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキシ
 オキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) - tert
 -ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-オキシ

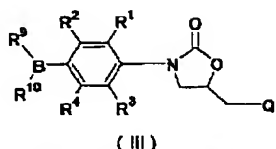
オキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロピ
 フェニル、4 - (5 (S) - アミノメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ
 4' - (5 (R) - ヒドロキシメチル-2-オキソオキ
 サゾリジン-3-イル) ピフェニル、4, 4' - ビス
 (5 (S) - N, N-ジメチルアミノ-2-オキソオキ
 サゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロピフェ
 ニル、4 - (5 (S) - tert-ブトキシカルボニル
 アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)
 - 4' - (5 (S) - N, N-ジメチルアミノメチル-
 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジ
 フルオロピフェニル、4 - (5 (S) - アミノメチル-
 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5
 (S) - N, N-ジメチルアミノメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロピ
 フェニル、4, 4' - ビス (5 (S) - (N-tert-
 ブトキシカルボニル-N-メチル) アミノ-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロピ
 フェニル、4, 4' - ビス (5 (S) - メチルアミノ
 メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2,
 2' - ジフルオロピフェニル、4, 4' - ビス (5
 (S) - (N-アセチル-N-メチル) アミノメチル-
 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジ
 フルオロピフェニル、N - (3 - (4' - (5 (S) -
 (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-2-
 オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフル
 オロピフェニル-4-イル) - 2-オキソオキサゾリ
 ジン-5 (S) - イル) メチルマロナミック酸 tert
 -ブチル エステル、N - (3 - (4' - (5 (S) -
 アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)
 - 2, 2' - ジフルオロピフェニル-4-イル) - 2-
 オキソオキサゾリジン-5 (S) - イル) メチルマロ
 ナミック酸、4, 4' - ビス (5 (S) - (N-アセト
 グリシル) アミノメチル-2-オキソオキサゾリ
 ジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロピフェニル、4 - (5
 (S) - アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリ
 ジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - (N-アセトグリ
 シル) アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-
 イル) - 2, 2' - ジフルオロピフェニル、4, 4' -
 ビス (5 (S) - 2 - (N, N-ジメチルアミノ) アセ
 トアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) - 2, 2' - ジフルオロピフェニル、4 - (5
 (S) - アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリ
 ジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - 2 - (N, N-ジ
 メチルアミノ) アセトアミドメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ
 ピフェニル、4 - (5 (S) - アセトアミドメチル-2-
 オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフル
 オロ
 4' - (5 (S) - イミダゾ-1-イルメチル-2-オ
 キソオキサゾリジン-3-イル) ピフェニル、4, 4'

-ビス (5 (R) - ブチリルオキシメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) - 3, 3' - ジメトキシ
 ビフェニル、4, 4' - ビス (5 (R) - ヒドロキシ
 メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 3, 3'
 - ジメトキシビフェニル、4, 4' - ビス (5 (R) -
 メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサ
 ゾリジン-3-イル) - 3, 3' - ジメトキシビフェ
 ニル、4 - (5 (R) - ヒドロキシメチル-2-オキ
 ソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - メ
 タンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサ
 ゾリジン-3-イル) - 3, 3' - ジメトキシビフェ
 ニル、4, 4' - ビス (5 (R) - アジドメチル-2-
 オキソオキサゾリジン-3-イル) - 3, 3' - ジ
 メトキシビフェニル、4, 4' - ビス (5 (S) -
 アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) - 3, 3' - ジメトキシビフェニル、4, 4' -
 ビス (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキ
 ソオキサゾリジン-3-イル) - 3, 3' - ジメト
 キシビフェニル、4 - (5 (R) - アジド
 メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4'
 - (5 (R) - ヒドロキシメチル-2-オキソオキサ
 ゾリジン-3-イル) - 3, 3' - ジメトキシビフェ
 ニル、4 - (5 (S) - アミノメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - ヒ
 ドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-
 イル) - 3, 3' - ジメトキシビフェニル、4 - (5
 (S) - アセトアミドメチル-2-オキソオキサ
 ゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - アセト
 キシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) - 3, 3' - ジメトキシビフェニル、4 - (5
 (S) - アセトアミドメチル-2-オキソオキサ
 ゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - ヒドロ
 キシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) - 3, 3' - ジメトキシビフェニル、3', 4-
 ビス (2-オキソ-5 (R) - フタルイミドメチル-
 オキサゾリジン-3-イル) - 2-フルオロピフェ
 ニル、3', 4-ビス (5 (S) - アミノメチル-2-
 オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2-フル
 オロピフェニル、3', 4-ビス (5 (S) - アセ
 トアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-
 イル) - 2-フルオロピフェニル、2, 2' -
 ジフルオロ-4 - (5 (R) - メトキシメト
 キシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) - 4' - (2-オキソ-5 (S) - フタルイ
 ミドメチルオキサゾリジン-3-イル) ピフェ
 ニル、4 - (5 (S) - アミノメチル-2-オキ
 ソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフル
 オロ-4' - (5 (R) - メトキシメトキシ
 メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) ピフェニル、4 - (5 (S) - アセ
 トアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-
 イル) - 4' - (5 (R) - メトキシメトキシ
 メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) - 2, 2' - ジフル
 オロピフェニル、4 - (5 (S) - アセトアミド
 メチ

ル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピフェニル、4, 4'-ビス(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロピフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-グアニジノアセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロピフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-(イソオキサゾール-3-イル)オキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロピフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル)オキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロピフェニルまたはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物。

【請求項5】一般式(III)

【化3】



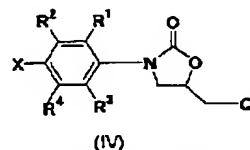
(式中、 R^1-R^4 及びQは、一般式(I)で定義したものと同義であり、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して存在して、同一であっても異なってもよく、水酸基、 C_1-C_8 の直鎖アルキルオキシ基、 C_3-C_8 の分岐アルキルオキシ基、 C_1-C_8 の直鎖アルキル基、 C_3-C_8 の分岐アルキル基を表すか、または、 R^9 と R^{10} が一緒になって、それらが結合するホウ素原子と共に、ボロン酸から誘導される環状構造の官能基を形成するか、あるいは、有機ホウ素から誘導される環状構造の官能基を形成してもよい。)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物。

【請求項6】3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン、5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン、5(S)-(2-(N, N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テト

ラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン、5(S)-(N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン、5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン、5(S)-N, N-ジメチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン、5(S)-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン、5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン、3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5(R)-メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジンまたはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物。

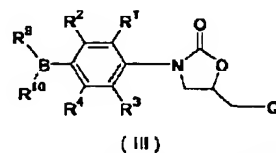
【請求項7】一般式(IV)

【化4】



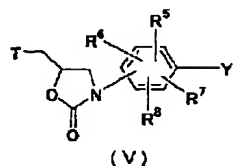
(式中、 R^1-R^4 及びQは一般式(I)で定義したものと同義であり、Xは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、ハロゲン化アルキルスルホンオキシ基、ジアリールホスフェイト基を表す。)で示される化合物を、一般式(III)

【化5】



(式中、 R^1-R^4 、 R^9 、 R^{10} 及びQは、請求項5で示した一般式(III)で定義したものと同義である。)で示される化合物に変換し、次いで一般式(III)

I) で示される化合物と、一般式 (V)
【化6】



(式中、 $R^5 - R^8$ 及び T は一般式 (I) で定義したものと同義であり、Y は、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、ハロゲン化アルキルスルホニルオキシ基、ジアリールホスフェイト基を表す。) で示される化合物とを反応せしめることを特徴とする一般式 (I) で示される化合物の製造方法。

【請求項8】請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項9】抗菌剤である請求項8に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗菌剤として有用な新規なビフェニル誘導体、それらの製造方法、それらの製造に有用な中間体および抗菌剤として有用な医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】医療の現場において、感染症の治療を目的として様々な作用機序の抗生物質や合成抗菌剤が使用されてきたが、近年、これら既存の抗菌作用を有する物質に耐性を獲得した多剤耐性菌 (例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマイシン耐性エンテロкокカス・フェシウム (VRE)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)) が出現し、これら耐性菌を原因菌とする感染症が、治療が難しい疾病として、世界的に医療現場の問題となっている (日本化学療法学会雑誌、48巻、4号、251頁 (2000年) 等)。それらの多剤耐性菌に対して有効な化合物群として、オキサゾリジノン誘導体が見出され、現在までに数多く報告されている (カレント・ファーマシューティカル・デザイン (Current Pharmaceutical Design)、2巻、175頁 (1996年) やエキスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテント (Expert Opinion on Therapeutic Patents)、9巻、5号、625頁 (1999年) 等)。その中で本発明化合物に類似する3-フェニル-2-オキサゾリジノン骨格のフェニル基に置換ベンゼンが結合している化合物が、US 525477とWO 93/09103に開示されている。しかし、これらの文献には、本発明であるビフェニル骨格の各々のフェニル基がオキサゾリジノン環で置換されて

いる化合物については開示も示唆もされていない。

【0003】当該分野に含まれ既に臨床の場で使用されている化合物としてリネゾリド (WO 95/7271) がある。しかし、ザ・ランセット (The Lancet)、357巻、1179頁 (2001年) にリネゾリド耐性のVREが臨床分離されたことが報告され、また、ザ・ランセット (The Lancet) 358巻、207頁 (2001年) には、リネゾリド耐性のMRSAが臨床分離されたことが報告されている。また、これまでに報告されているオキサゾリジノン誘導体の抗菌作用は、まだ十分ではなく、より優れた抗菌作用物質の開発が急務となっている。

【0004】また、本発明に類似する上記の化合物 (US 525477とWO 93/09103に開示されている化合物) の製造方法には、人体への影響が危惧される低級アルキルスズ化合物を用いている製造方法が開示されている。従って、これらの化合物を提供する新たな製造方法も求められている。

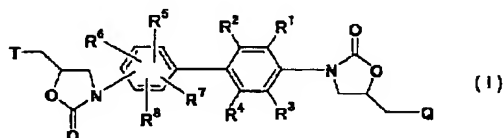
【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、既存薬が有効性を示す感受性菌に加えて、上記の多剤耐性菌やリネゾリド耐性菌に優れた抗菌活性を有する化合物を提供することを目的としている。さらには、上記課題を解決する化合物の提供にあたり、新たな製造方法を見出すことを別なる課題とした。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討を重ねてきた結果、第1に、本発明の新規なビフェニル誘導体又はその塩が、既存薬が有効性を示す感受性菌のみならず、上記の多剤耐性菌、さらにはある種のリネゾリド耐性菌にも優れた抗菌活性を有することを知見した。第2に、本発明者らは、第1の発明の新規なビフェニル誘導体又はその塩の製造において、ホウ素含有化合物が有用な製造中間体であることを発見し、第3の発明として、第2の発明によるホウ素含有化合物を用いて第1の発明である新規なビフェニル誘導体を製造する方法を見出して、本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、(1) 一般式 (I)
【化7】

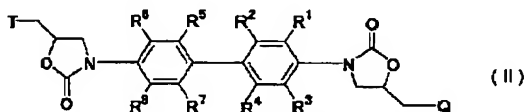


(式中、 $R^1 - R^8$ は、同一であっても異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルコキシ基を表し、T及びQは、同一であっても異なってもよく、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルコキシ基、置換されていてもよい $C_1 - C_8$ のアルカノイルオキシ基、

置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキルスルホニルオキシ基、アミノ基、アジド基、置換されていてもよい $N-C_1-C_8$ アルキルアミノ基、置換されていてもよい N, N -ジ C_1-C_8 ジアルキルアミノ基、置換されていてもよい C_1-C_8 のアルカノイルアミノ基、置換されていてもよい C_3-C_8 のシクロアルケニルカルボニルアミノ基、置換されていてもよい単環性の飽和複素環カルボニルアミノ基、置換されていてもよい単環性の不飽和複素環カルボニルアミノ基、置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキル(チオカルボニル)アミノ基、置換されていてもよい $N-C_1-C_8$ アルキル- $N-C_1-C_8$ アルカノイルアミノ基、置換されていてもよいグアニジノ基、置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキルスルホンアミド基、置換されていてもよい単環性の不飽和複素環、置換されていてもよい単環性の不飽和複素環オキシ基、置換されていてもよい縮環した不飽和複素環、置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキルオキシカルボニルアミノ基、置換されていてもよいトリ C_1-C_8 アルキルシリルオキシ基、 $N-C_1-C_8$ アルキル- $N-C_1-C_8$ のアルキルオキシカルボニルアミノ基を表す。)で示されるビフェニル誘導体またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物、(2)

一般式(I I)

【化8】



(式中、 R^1-R^8 、 T 及び Q は、一般式(I)で定義したものと同義である。)で示されるビフェニル誘導体またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物、(3) R^2 と R^4 のうちのいずれか一つがフッ素原子であり、同時に、 R^5 と R^7 のうちのいずれか一つがフッ素原子である(2)に記載の化合物、(4) 4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-チオアセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキ

ソキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(N- α -tert-ブトキシカルボニル-O-tert-ブチル-L-セリルアミノ)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-L-セリルアミノメチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-グアニジノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(N- α , im-ジ-tert-ブトキシカルボニル-L-ヒスチジルアミノ)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-L-ヒスチジルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-(N- α , ω 1, ω 2-トリ-tert-ブトキシカルボニル-L-アルギニルアミノ)メチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-L-アルギニルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-(1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラヌロンアミド)メチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-(2S)-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチルアミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(4-アミノ(2S)-ヒドロキシブチルアミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-グリ

ゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ-4' - (5 (S) - メタンスルホンアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4, 4' - ビス (5 (R) - メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4, 4' - ビス (5 (S) - (N - (tert-ブトキシカルボニル) グリシル) アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4, 4' - ビス (5 (S) - グリシルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4 - (5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - (N - (tert-ブトキシカルボニル) グリシル) アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4 - (5 (S) - アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ-4' - (5 (S) - グリシルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4 - (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - N, N-ジメチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4 - (5 (R) - tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ-4' - (5 (R) - メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、2, 2' - ジフルオロ-4 - (5 (R) - ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4 - (5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4 - (5 (S) - アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ-4' - (5 (R) - ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4, 4' - ビス (5 (S) - N, N-ジメチルアミノ-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4 - (5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - N, N-ジメチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4 - (5 (S) - アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - N, N-ジメチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル、4, 4' - ビス (5 (S) - (N-tert-

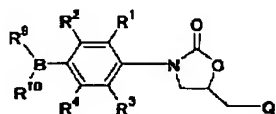
ブトキシカルボニル-N-メチル) アミノ-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビ
 フェニル、4, 4'-ビス (5 (S) -メチルアミノメ
 チル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2,
 2'-ジフルオロビフェニル、4, 4'-ビス (5
 (S) - (N-アセチル-N-メチル) アミノメチル-
 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジ
 フルオロビフェニル、N- (3- (4' - (5 (S) -
 (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-2-
 オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフル
 オロビフェニル-4-イル) -2-オキソオキサゾリジ
 ン-5 (S) -イル) メチルマロナミック酸 tert
 -ブチル エステル、N- (3- (4' - (5 (S) -
 アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)
 -2, 2'-ジフルオロビフェニル-4-イル) -2-
 オキソオキサゾリジン-5 (S) -イル) メチルマロナ
 ミック酸、4, 4'-ビス (5 (S) - (N-アセトグリ
 シル) アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3
 -イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル、4- (5
 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジ
 ン-3-イル) -4' - (5 (S) - (N-アセトグリ
 シル) アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-
 イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル、4, 4'-
 ビス (5 (S) -2- (N, N-ジメチルアミノ) アセ
 トアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル、4- (5
 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジ
 ン-3-イル) -4' - (5 (S) -2- (N, N-ジ
 メチルアミノ) アセトアミドメチル-2-オキソオキサ
 ザゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニ
 ル、4- (5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロ
 4' - (5 (S) -イミダゾ-1-イルメチル-2-オ
 キソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4, 4'
 -ビス (5 (R) -ブチリルオキシメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) -3, 3'-ジメトキシビ
 フェニル、4, 4'-ビス (5 (R) -ヒドロキシメチ
 ル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3, 3'
 -ジメトキシビフェニル、4, 4'-ビス (5 (R) -
 メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾ
 リジン-3-イル) -3, 3'-ジメトキシビフェニル、
 4- (5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサ
 ザゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -メタンスル
 ホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-
 イル) -3, 3'-ジメトキシビフェニル、4, 4'-
 ビス (5 (R) -アジドメチル-2-オキソオキサゾ
 リジン-3-イル) -3, 3'-ジメトキシビフェニル、
 4, 4'-ビス (5 (S) -アミノメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) -3, 3'-ジメトキシビ
 フェニル、4, 4'-ビス (5 (S) -アセトアミドメ

チル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3,
 3'-ジメトキシビフェニル、4- (5 (R) -アジド
 メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4'
 - (5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサ
 ザゾリジン-3-イル) -3, 3'-ジメトキシビフェ
 ニル、4- (5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサ
 ザゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -ヒドロキシ
 メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3,
 3'-ジメトキシビフェニル、4- (5 (S) -アセト
 アミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)
 -4' - (5 (R) -アセトキシメチル-2-オキソオ
 キサゾリジン-3-イル) -3, 3'-ジメトキシビ
 フェニル、4- (5 (S) -アセトアミドメチル-2-
 オキソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -
 ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) -3, 3'-ジメトキシビフェニル、3', 4-ビ
 ス (2-オキソ-5 (R) -フタルイミドメチル-オキ
 サゾリジン-3-イル) -2-フルオロビフェニル、
 3', 4-ビス (5 (S) -アミノメチル-2-オキソ
 オキサゾリジン-3-イル) -2-フルオロビフェニ
 ル、3', 4-ビス (5 (S) -アセトアミドメチル-
 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2-フルオロ
 ビフェニル、2, 2'-ジフルオロ-4- (5 (R) -
 メトキシメトキシメチル-2-オキソオキサゾリジ
 ン-3-イル) -4' - (2-オキソ-5 (S) -フタルイ
 ミドメチルオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、4
 - (5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサゾリジ
 ン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロ-4' - (5
 (R) -メトキシメトキシメチル-2-オキソオキサ
 ザゾリジン-3-イル) ビフェニル、4- (5 (S) -アセ
 トアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ
 ル) -4' - (5 (R) -メトキシメトキシメチル-2
 -オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフル
 オロビフェニル、4- (5 (S) -アセトアミドメチ
 ル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'
 -ジフルオロ-4' - (5 (R) -ヒドロキシメチル-
 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル、
 4, 4'-ビス (5 (S) -アセトアミドメチル-2-
 オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフル
 オロビフェニル、4- (5 (S) -アセトアミドメチ
 ル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-
 ジフルオロ-4' - (5 (S) - (1, 2, 3-トリア
 ザール-1-イル) メチル-2-オキソオキサゾリジ
 ン-3-イル) ビフェニル、4- (5 (S) -アセトアミ
 ドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -
 4' - (5 (S) -グアニジノアセトアミドメチル-2
 -オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフル
 オロビフェニル、4- (5 (S) -アセトアミドメチ
 ル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4' -
 (5 (R) - (イソオキサゾール-3-イル) オキシメ

チル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル、4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-(1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル)オキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニルまたはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物、

(5) 一般式(III)

【化9】



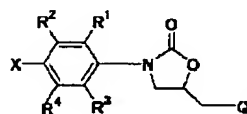
(III)

(式中、 R^1-R^4 及びQは、一般式(I)で定義したものと同義であり、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して存在して、同一であっても異なってもよく、水酸基、 C_1-C_8 の直鎖アルキルオキシ基、 C_3-C_8 の分岐アルキルオキシ基、 C_1-C_8 の直鎖アルキル基、 C_3-C_8 の分岐アルキル基を表すか、または、 R^9 と R^{10} が一緒になって、それらが結合するホウ素原子と共に、ボロン酸から誘導される環状構造の官能基を形成するか、あるいは、有機ホウ素から誘導される環状構造の官能基を形成してもよい。)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物、

(6) 3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン、5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、5(S)-(2-(N, N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、5(S)-(N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、5(S)-N, N-ジメチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、5(S)-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-

ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、5(S)-アセトアミドメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオキサゾリジン、3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5(R)-メトキシメチル-2-オキシオキサゾリジン又はその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物、(7) 一般式(V)

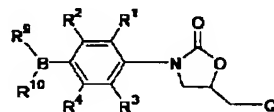
【化10】



(IV)

(式中、 R^1-R^4 及びQは一般式(I)で定義したものと同義であり、Xは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、ハロゲン化アルキルスルホニルオキシ基、ジアリールホスフェイト基を表す。)で示される化合物を、一般式(III)

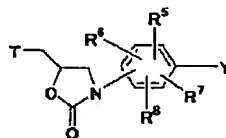
【化11】



(III)

(式中、 R^1-R^4 、 R^9 、 R^{10} 及びQは、請求項5で示した一般式(III)で定義したものと同義である。)で示される化合物に変換し、次いで一般式(III)で示される化合物と、一般式(V)

【化12】



(V)

(式中、 R^5-R^8 及びTは一般式(I)で定義したものと同義であり、Yは、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、ハロゲン化アルキルスルホニルオキシ基、ジアリールホスフェイト基を表す。)で示される化合物とを反応せしめることを特徴とする一般式(I)で示される化合物の製造方法、(8) (1)~(4)のいずれか1に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物、

(9) 抗菌剤である(8)に記載の医薬組成物、に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】本明細書において、請求項1に記載した、ある官能基について「置換されていてもよい」置換基は、その置換基の個数や種類には限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なってもよく、いずれか2つの置換基が互いに結合して環状構造をとっていてもよい。このような置換基としては、ハロゲン原子(フッ素原子、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子)、水酸基、アミノ基、 C_1-C_8 の直鎖のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、 n -ブチル基等)、 C_3-C_8 の分岐のアルキル基(例えば、イソプロピル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル基等)、 C_3-C_8 の環状アルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等)、 C_1-C_8 のアルカノイルアミノ基(例えば、ホルムアミド基、アセトアミド基、プロピオンアミド基、イソブチルアミド基、ピバロイルアミノ基、グリシルアミノ基、ヒドロキシアセトアミド基、セリールアミノ基、ヒスチジルアミノ基、アルギニンアミノ基、グルクロニル基等)、カルボキシル基、 C_1-C_8 のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等)、 C_1-C_8 のアルコキシカルボニル基、3から8員環の単環式不飽和炭化水素環(例えば、フェニル基等)、単環性の不飽和複素環(例えば、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-4-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基等)、アミノ保護基を有する単環性の不飽和複素環(例えば、3-($tert$ -ブトキシカルボニル)イミダゾール-4-イル基等)、グアニジノ基、アミノ保護基を有するグアニジノ基(例えば、 $\omega 1$, $\omega 2$ - $tert$ -ブトキシカルボニルグアニジノ基等)、 C_1-C_8 のアルカノイルオキシ基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等)、 N , N -ジ C_1-C_8 アルキルアミノ基(例えば、 N , N -ジメチルアミノ基、 N -エチル- N -メチルアミノ基等)、アルコキシフェニル基(例えば、メトキシフェニル基等)、 C_1-C_8 のアルキルオキシカルボニルアミノ基(例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、 $tert$ -ブトキシカルボニルアミノ基、4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ基等)、オキソ基等をあげることができる。

【0009】第1の本発明による一般式(I)および一般式(II)の誘導体において、 R^1-R^8 で示されるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子であり、 T 及び Q で示されるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

【0010】置換されていてもよい C_1-C_8 のアルコキシ基には、メトキシ基、エトキシ基ないしは n -ブチル基のごとき直鎖のアルキルオキシ基、イソプロピルオキシ基、イソブチルオキシ基、 $tert$ -ブチルオキシ基の如き分岐のアルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、メトキシメチルオキシ基の如き置換アルコキシ基等があげられる。

【0011】置換されていてもよい C_1-C_8 のアルカノイルオキシ基には、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基の如き無置換のアルカノイルオキシ基、グリコイルオキシ基、ラクティルオキシ基、グリセロイルオキシ基、クロロアセトキシ基、メルカプトアセトキシ基、アミノアセトキシ基の如き置換基を有するアルカノイルオキシ基等があげられる。

【0012】置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキルスルホニルオキシ基には、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基等があげられる。

【0013】置換されていてもよい $N-C_1-C_8$ アルキルアミノ基には、 N -メチルアミノ基、 N -エチルアミノ基、 N -ブチルアミノ基、 N -イソプロピルアミノ基等があげられる。

【0014】置換されていてもよい N , $N-C_1-C_8$ ジアルキルアミノ基には、 N , N -ジメチルアミノ基、 N , N -ジエチルアミノ基、 N -メチル- N -エチルアミノ基等があげられる。

【0015】置換されていてもよい C_1-C_8 のアルカノイルアミノ基とは、置換基がない例としては、ホルムアミド基、アセトアミド基、プロピオンアミド基の如き直鎖アルカノイルアミノ基や、イソブチルアミド基、ピバロイルアミノ基の如き分岐のアルカノイルアミノ基等があげられる。一方、置換基がある例の好ましい置換基としては、水酸基、アミノ基、 C_1-C_8 のアルキル基、 C_1-C_8 のアルカノイルアミノ基、カルボキシル基、 C_1-C_8 のアルコキシ基、 C_1-C_8 のアルコキシカルボニル基、3から8員環の単環性の不飽和炭化水素環、単環性の不飽和複素環、アミノ保護基を有する単環性の不飽和複素環、グアニジノ基、アミノ保護基を有するグアニジノ基、 C_1-C_8 のアルカノイルオキシ基、 N , N -ジ C_1-C_8 ジアルキルアミノ基、アルコキシフェニル基、 C_1-C_8 のアルキルオキシカルボニルアミノ基があげられ、その具体的な置換アルカノイルアミノ基の例としては、グリシルアミノ基、 N -アセチルグリシルアミド基、 N , N -ジメチルグリシルアミド基、 N -($tert$ -ブトキシカルボニル)グリシルアミノ基、ヒドロキシアセトアミド基、セリールアミノ基、 N - α - $tert$ -ブトキシカルボニル- O - $tert$ -ブチル- L -セリルアミノ基、ヒスチジルアミノ基、 N - α , im - $tert$ -ブトキシカルボニル- L -ヒスチジルアミノ基、アルギニンアミノ基、 N - α , $\omega 1$, $\omega 2$ -トリ- $tert$ -ブトキシカルボニル

—L—アルギニルアミノ基、4—アミノ—2 (S)—ヒドロキシブチルアミド基、(2S)—ヒドロキシ—4—(4—メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチルアミド基、2 (S), 3—ジヒドロキシプロピオンアミド基、2 (RS), 3—ジアミノプロピオンアミド基、2 (RS), 3—ジ—(tert—ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド基、カルボキシアセトアミド基、エトキシカルボニルアセトアミド基、tert—ブトキシカルボニルアセトアミド基等があげられる。

【0016】置換されていてもよい C_3-C_8 のシクロアルケニルカルボニルアミノ基には、シクロヘキセンカルボキサミド基やシキミアミド基等があげられる。

【0017】置換されていてもよい単環性の飽和複素環カルボニルアミノ基には、グルコピラヌロンアミド基や1, 2, 3, 4—テトラ—O—アセチルグルコピラヌロンアミド基等があげられる。

【0018】置換されていてもよい単環性の不飽和複素環カルボニルアミノ基には、3H—イミダゾール—4—カルボキサミド基等があげられる。

【0019】置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキル(チオカルボニル)アミノ基には、チオアセトアミド基やチオプロピオンアミド基等があげられる。

【0020】置換されていてもよい $N-C_1-C_8$ アルキル— $N-C_1-C_8$ アルカノイルアミノ基には、N—メチルアセトアミド基やN—エチルアセトアミド基等があげられる。

【0021】置換されていてもよいグアニジノ基には、グアニジノ基、3—メチルグアニジノ基および2, 3—ジメチルグアニジノ基等があげられる。

【0022】置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキルスルホンアミド基には、メタンスルホンアミド基やトリフルオロメタンスルホンアミド基等があげられる。

【0023】置換されていてもよい単環性の不飽和複素環には、イミダゾール—1—イル基や1, 2, 3—トリアゾール—1—イル基等があげられる。

【0024】置換されていてもよい単環性の不飽和複素環オキシ基には、(イソオキサゾール—3—イル)オキシ基や(1, 2, 5—チアジアゾール—3—イル)オキシ基等があげられる。

【0025】置換されていてもよい縮環した不飽和複素環には、フタルイミド—2—イル基、イソインドリル—2—イル基やインドリル—1—イル基等があげられる。

【0026】置換されていてもよい C_1-C_8 のアルキルオキシカルボニルアミノ基には、tert—ブトキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基や4—メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ基等があげられる。

【0027】置換されていてもよいトリ C_1-C_8 アルキルシリルオキシ基には、トリメチルシリル基やtert—ブチルジメチルシリル基等があげられる。

【0028】 $N-C_1-C_8$ アルキル— $N-C_1-C_8$ アルキルオキシカルボニルアミノ基には、N—tert—ブトキシカルボニル—N—メチルアミノ基やN—tert—ブトキシカルボニル—N—エチルアミノ基等があげられる。

【0029】第1の本発明による一般式(I)で表されるビフェニル誘導体は、1個の不斉炭素を有するオキサゾリジノン環を2個持つことを特徴としており、さらには、官能基の種類あるいはその置換基の種類に応じてさらに1個以上の不斉炭素を加えて有する場合がある。本発明による化合物に存在する2個以上の不斉炭素は、それぞれ独立して(R)又は(S)配置をとることができ、それら2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体やジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態の光学活性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

【0030】第1の本発明による一般式(I)で表されるビフェニル誘導体は、遊離の形又は製薬学的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、製薬学的に許容される非毒性塩があげられる。好適な酸付加塩としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過酸化水素酸塩、炭酸塩等のような製薬学的に許容できる無機酸との塩、また、酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、乳酸塩、酪酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、プロピオン酸塩、蟻酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、ステアリン酸塩、ニコチン酸塩等のような製薬学的に許容できる有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p—トルエンスルホン酸塩、1—カンファースルホン酸塩等のアルキルスルホン酸あるいはアリールスルホン酸との塩、さらには、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸との塩等を用いることができる。また、好適なアルカリ付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機アルカリ塩、又はエタノールアミン、N, N—ジアルキルエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モルホリン塩、チオモルホリン塩、ピペリジン塩、ピペラジン塩等の有機塩基との塩等を用いることができる。

【0031】第1の本発明による一般式(I)で表されるビフェニル誘導体又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、また、任意の水和物または溶媒和物として存在することもできる。これらの結晶形、水和物および溶媒和物並びにそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

【0032】本発明の別の観点からは、本発明により、上記のビフェニル誘導体又はその塩、もしくはその溶媒

和物を有効成分として含む医薬品が提供される。本発明により提供される医薬品は、例えば、抗菌剤として好適に使用することができる。

【0033】本発明の第2の様態である一般式(I I I)において、 R^1-R^4 で示されるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子であり、Qで示されるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

【0034】一般式(I I I)において、 R^1-R^4 で示される置換されていてもよい C_1-C_8 のアルコキシ基とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基等の C_1-C_8 の直鎖アルキルオキシ基、あるいは、イソプロピルオキシ基、イソブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基等の C_3-C_8 の分岐アルキルオキシ基があげられる。

【0035】一般式(I I I)において、 R^9 と R^{10} が一緒になって、それらが結合するホウ素原子と共にボロン酸から誘導される環状構造の官能基とは、例えば、エチレンジオキシボリル基、ピナコールボリル基(4,

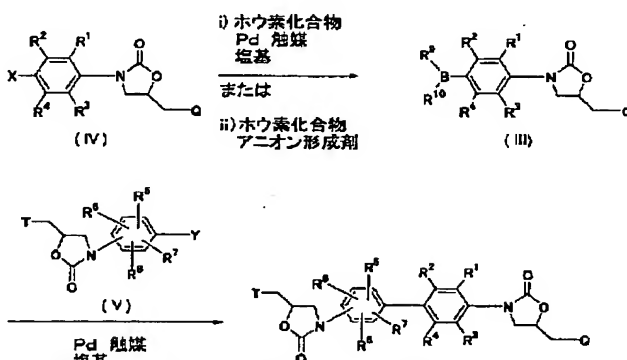
4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基)、カテコールボリル基(1, 3, 2-ベンゾジオキサボロラン-2-イル)等があげられ、有機ホウ素から誘導される環状構造の官能基として、例えば、9-ボラビシクロ(3, 3, 1)ノナン-9-イル基、ポリナニル基等があげられる。

【0036】本発明の第3の様態である一般式(I)の製造方法に用いられる一般式(I V)で示される化合物および一般式(V)で示される化合物において、XおよびYで、選択されてもよい官能基のうち、ハロゲン化アルキルスルホニルオキシ基とは、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等であり、また、ジアリールホスフェイト基とはジフェニルホスフェイト基等である。

【0037】化合物の製造方法

第1の発明である一般式(I)は、種々の方法により製造されるが、本発明の第3の様態である一般式(I)の製造方法、即ち、本発明の第2の様態である一般式(I I I)を製造中間体とすることを特徴とする、一般式(I)の製造方法を製造方法1として下記スキームに記す。

【0038】製造方法1 【化13】



(上記スキーム中、 R^1-R^{10} 、T、Q、X、Yは前記で定義したものと同義である。)

【0039】本製造方法は第1工程と第2工程よりなるが、第1工程はさらに2つの方法、即ち、方法i)と方法ii)のいずれかを用いることができる。

【0040】第1工程の方法i)において、一般式(I V)の化合物(WO 93/09103等を参考に製造できる)を、1当量または過剰量のホウ素化合物(例えば、ビス(カテコラート)ジボロン(2, 2'-ビ-1, 3, 2-ベンゾジオキサボロラン)、ビス(ピナコラート)ジボロン(4, 4', 4', 5, 5, 5'-1, 3, 2-ジオキサボロラン)、ビス(エタンジオラート)ジボロン、ピナコールボラン(4, 4, 5, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン)等があげられる)と、0.001から1当量のパラジウム触媒(例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセ

ンジクロロパラジウム(I I)ジクロロメタン錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)一クロロホルム付加物、酢酸パラジウム(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる)と、1当量または過剰量の塩基(例えば、リン酸三カリウム、酢酸カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン等があげられる)の存在下、不活性溶媒(例えば、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、エタノール、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等があげられる)及びこれらの混合溶媒中、ないしは含水溶媒中で、0℃から200℃において、10分から10日間反応させた後に、通常の後処理にかけることにより化合物(I I I)

【0041】本工程において、反応促進や収率向上等の目的の為に必要に応じて、0.001から過剰量のホスフィン配位子（例えば、トリ（tert-ブチル）ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、2-（ジtert-ブチルホスフィノ）ピフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N,N-ジメチルアミノ）ピフェニル等）を添加してもよい。

【0043】一般式(ⅠⅠⅠ)の化合物は通常の精製操作により単離することが可能である。例えば、分液操作法、蒸留法、昇華法、沈殿法、結晶化法、順相ないしは逆相のシリカゲルあるいはセルロースなどを用いたカラムクロマトグラフィー法、分取薄層クロマトグラフィー法、高速液体クロマトグラフィー法等を用いることができる。あるいは一般式(ⅠⅠⅠ)の化合物は、これらの単離精製を行うことなしに第2工程に用いることも可能である。

【0045】続く第2工程においては、当該の一般式(I I I)の化合物と、1当量または過剰量の適当な一般式(V)で示されるハロゲン化アリール、スルホン酸誘導体あるいはリン酸誘導体を、0.001から1当量のパラジウム触媒(例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)ーフェロセンジクロロパラジウム(I I)ジクロロメタン錯体、トリス(ジベンジリデンアセ

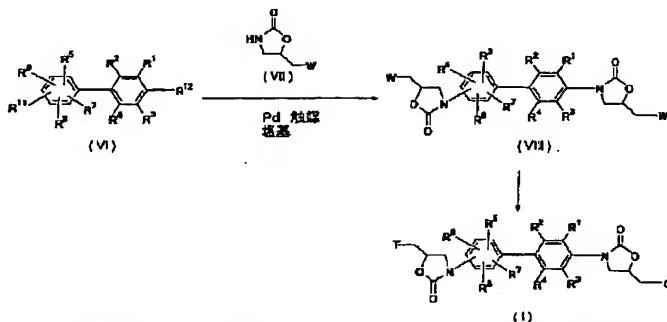
【0046】本工程において、反応促進や収率向上等の目的の為に必要に応じて、0.001から過剰量のホスフィン配位子（例えば、トリ（tert-ブチル）ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ピフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N,N-ジメチルアミノ）ピフェニル等があげられる）を添加してもよい。

【0048】一般式（I）の化合物は通常の精製操作により単離することが可能である。例えば、分液操作法、蒸留法、昇華法、沈殿法、結晶化法、順相ないしは逆相のシリカゲルあるいはセルロースなどを用いたカラムクロマトグラフィー法、分取薄層クロマトグラフィー法、高速液体クロマトグラフィー法等を用いることができる。

-14-

あるいは組み合わせることにより本発明による一般式 (I) の純粋な形態の光学活性体を得ることができる。

【0050】本反応において、官能基Tの異なる2つ以上の一般式(V)の化合物を同時に用いることも出来る。これにより得られる複数の一般式(I)よりなる混合物は、混合物のまま用いてもよく、あるいは、通常の精製法により各々単離して用いてもよい。さらに、前述の光学活性体を得る方法により純粋な形態の光学活性体



(上記スキーム中、 $R^1 - R^8$ は一般式(I)で定義したものと同義であり、 R^{11} 及び R^{12} は、同一であっても異なってもよく一般式(V)において官能基Yが選択される群から各々選択され、Wは一般式(I)で定義したT及びQより選択される。)

【0053】市販(アルドリッチ社(Aldrich社)製等)または化学文献に従って製造可能な一般式(VI)の化合物と、1当量または過剰量の一般式(VII)の化合物(例えば、テトラヘドロン・アシンメトリー(Tetrahedron Asymmetry)、6巻、1181頁(1995年)等に記載の方法により製造できる)を、0.001から1当量のパラジウム触媒(例えば、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)等があげられる)と、1当量または過剰量の塩基(例えば、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、リン酸三カリウム等があげられる)の存在下、不活性溶媒(例えば、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、エタノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等があげられる)及びこれらの混合溶媒中、ないしは含水溶媒中で、0℃から200℃において、10分から10日間反応させた後に、通常の後処理にかけることにより一般式(VII)の化合物を得ることができる。

を分離してもよい。または、各々を分離精製することなく、立体異性体の混合物のまま用いてもよい。

【0051】本発明の一般式(I)で表される化合物の製造は、上記本発明による製造方法1に限定されるものではなく、以下に示す製造方法2から製造方法6等を用いて製造することもできる。

【0052】製造方法2

【化14】

【0054】本工程において、反応促進や収率向上等の目的の為に必要に応じて、0.001から過剰量のホスフィン配位子(例えば、キサントホス(9,9-ジメチル-4,6-ビス(ジフェニルホスホノ)キサンテン)、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル等があげられる)を添加してもよい。

【0055】得られた一般式(VIII)の化合物は、必要に応じて通常用いられている製造方法1に記載の方法等により単離精製したり、光学活性体を分離したりすることもでき、また当業者が周知の方法により一般式(VIII)の定義の範囲で変換することができる。

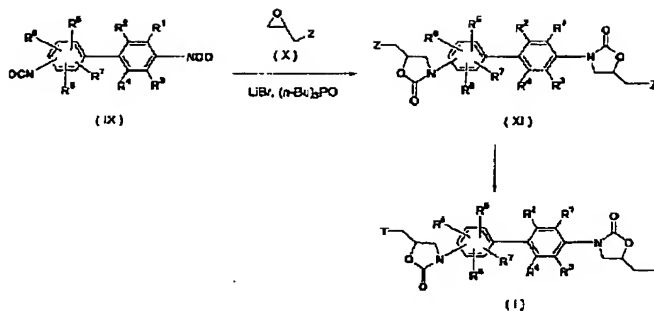
【0056】本製造方法において得られる一般式(VII)の化合物は、一般式(I)に含有される化合物であるが、さらに化学文献に記載されている当業者が周知の方法で一般式(I)の定義の範囲内において変換することができる。

【0057】製造方法2において、官能基Wの異なる2つ以上の一般式(VII)の化合物を同時に用いることも出来る。これにより得られる複数の一般式(VII)よりなる混合物は、混合物のまま用いてもよく、あるいは、通常の精製法により各々単離して用いてもよい。さらに、前述の光学活性体を得る方法により純粋な形態の光学活性体を分離してもよい。または、各々を分離精製することなく、立体異性体の混合物のまま用いてもよい。

【0058】また、本発明による一般式(I)の化合物の別なる製造方法を下記スキームに示す。

【0059】製造方法3

【化15】



(上記スキーム中、 $R^1 - R^8$ は一般式(I)で定義したものと同義であり、Zは一般式(I)で定義したT及びQが選択される群より選択される。)

【0060】適当な温度(例えば還流)において、適当な溶媒中(例えばキシレン等)で、触媒量の臭化リチウムと、相当する当量あるいは過剰量のトリブチルホスフィンオキシドを10分から5時間反応させ、この反応混合物中に市販(アルドリッチ社製等)あるいは化学文献に従って製造可能な一般式(IX)のイソシアネートと市販あるいは化学文献に従って製造可能な一般式(X)で示されるエチレンオキシド誘導体(例えば、酪酸

(R)ーグリシジル、酪酸(S)ーグリシジル、ベンジル(R)ーグリシジルーエテル、ベンジル(S)ーグリシジルーエテル等)を同時に適当な温度(例えば還流)で加えた後に、30分から5時間同温度で反応させて一般式(XI)の化合物を得る。

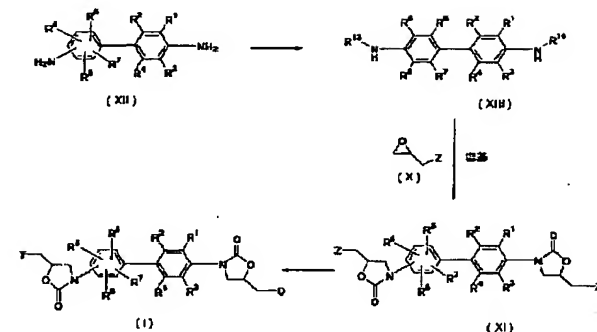
【0061】得られた一般式(XI)の化合物は、必要に応じて通常用いられている製造方法1に記載の方法等により単離精製したり、光学活性体を分離したりすることもでき、また当業者が周知の方法により一般式(XI)の定義の範囲内で変換することができる。

【0062】一般式(XI)の化合物は、一般式(I)に含有される化合物であるが、さらに化学文献に記載されている当業者が周知の方法で一般式(I)が定義される範囲内で変換することができる。

【0063】本製造方法において、官能基Zの異なる2つ以上の一般式(X)の化合物を同時に用いることも出来る。これにより得られる複数の一般式(XI)よりなる混合物は、混合物のまま用いてもよく、あるいは、通常の精製法により各々単離して用いてもよい。さらに、前述の光学活性体を得る方法により純粋な形態の光学活性体を分離してもよい。または、各々を分離精製することなく、立体異性体の混合物のまま用いてもよい。

【0064】さらに、本発明による一般式(I)の化合物は、下記のスキームによっても製造することが可能である。

【0065】製造方法4 【化16】



(上記スキーム中、 $R^1 - R^8$ は一般式(I)で定義したものと同義であり、 R^{13} および R^{14} は、同一であっても異なってもよく、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアールキルオキシカルボニル基を表し、Zは前述と同義である。)

【0066】一般式(XII)のアニリン誘導体は、種々の業者(アルドリッチ社(Aldrich社)製等)より容易に購入でき、別法として、化学文献において知られている方法で当業者により合成され得る。一般式(XII)のアニリン誘導体を適当な有機溶媒中(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン等)、あるいはそれらの混合溶媒中で、1当量から過剰量の適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、4,4-ジメチルアミノピリジン等)存在下、1当量から過剰量の適当な窒素原子のカルバメート型保護基導入に用いられる試薬(ベンジルクロロホルメート、メチルクロロホルメート、二炭酸ジtert-ブチル等)と、通常用いられる反応条件で反応させた後に、通常の後処理にかけることにより一般式(XIII)のカルバメート誘導体を得ることができる。本反応においては、有機溶媒に水を共存させてSchotten-Baumann法を用いることも可能である。一般式(XIII)のカルバメート誘導体は、適当な有機溶媒中(テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等)、あるいはそれらの混合溶媒中で、適当な脱プロトン化剤(リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等)を適当

な温度（好ましくは、 -78°C から -20°C ）で作用させた後に、市販あるいは化学文献に従って製造可能な一般式（X）のエチレンオキシド誘導体（例えば、酪酸（R）—グリシジル、酪酸（S）—グリシジル、ベンジル（R）—グリシジルーエテル、ベンジル（S）—グリシジルーエテル等）と適当な温度（例えば、 -78°C から還流）で反応することにより一般式（XI）の化合物を得る。

【0067】製造方法4により得られる一般式（XI）の化合物は、必要に応じて通常用いられている製造方法1に記載の方法等により単離精製したり、光学活性体を分離したりすることもでき、また当業者が周知の方法により一般式（XI）の定義の範囲内で変換することができることは上記製造方法3による場合と同様である。

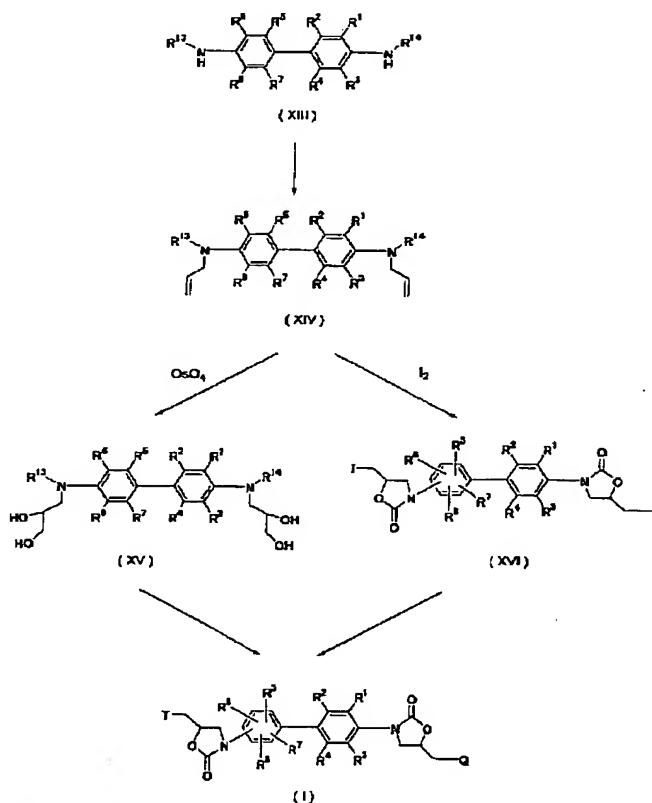
【0068】製造方法4により得られる一般式（XI）の化合物は、一般式（I）に含有される化合物であるが、さらに化学文献に記載されている当業者が周知の方

法で一般式（I）が定義される範囲内で変換することができることは上記製造方法3による場合と同様である。

【0069】製造方法4において、上記製造方法3による場合と同様に、官能基Zの異なる2つ以上の一般式（X）の化合物を同時に用いることも出来る。これにより得られる複数の一般式（XI）よりなる混合物は、混合物のまま用いてもよく、あるいは、通常の精製法により各々単離して用いてもよい。さらに、前述の光学活性体を得る方法により純粋な形態の光学活性体を分離してもよい。または、各々を分離精製することなく、立体異性体の混合物のまま用いてもよい。

【0070】さらに、本発明による一般式（I）の化合物は、下記のスキームによっても製造することが可能である。

【0071】製造方法5
【化17】



（上記スキーム中、 $R^1 - R^8$ は一般式（I）で定義したものと同義であり、 R^{13} および R^{14} は、製造方法4で定義したものと同義であり、T及びQは一般式（I）で定義したものと同義である。）

【0072】製造方法4と同様にして得られたカルバメート誘導体（XIII）を適当な有機溶媒（N，N—ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、酢酸エチル等）中、あるいはそれらの混合溶媒中、1当量から過剰量の適当な塩基（水素

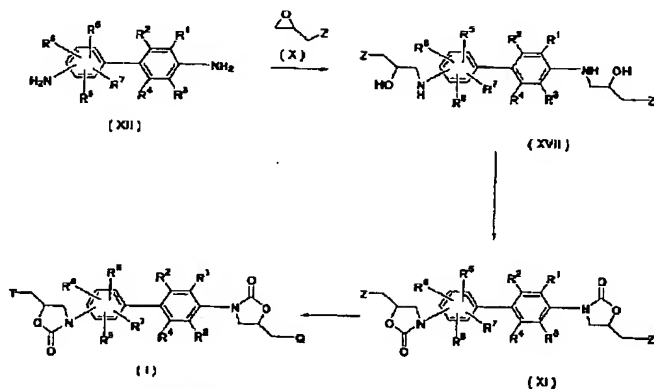
化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等）存在下、1当量から過剰量の適当なアリル化剤（臭化アリル、塩化アリル等）を反応させて化合物（XIV）を得る。この反応においては、反応を早める目的ないしは収率を高める目的で必要に応じて、添加物（ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウム等）を加えることが可能である。

【0073】続いて化合物（XIV）と、適当な有機溶媒（テトラヒドロフラン、1，4—ジオキサン、n-ブ

タノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、クロロホルム、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド等)中、あるいはそれらの混合溶媒中、さらにはこれらの含水溶媒中で、触媒量(0.001当量から0.5当量)の四酸化オスミウムを、1当量から過剰量の適当な補助酸化剤(N-メチルモルホリン N-オキシド、トリメチルアミン N-オキシド等)の存在下、-50℃から150℃にて、10分から24時間反応させることにより化合物(XV)を得ることができる。

【0074】化合物(XV)の製造において、Sharplessらにより開発された不斉ジヒドロキシ化反応(ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(Journal of American Chemical Society)、110巻、1968頁、(1988年)等)を用いることにより、片方のエナンチオマーに富む化合物(XV)を製造することも可能である。あるいは、立体異性体の混合物より製造方法1に記載の通常用いられる方法により化合物(XV)の光学活性体を得ることもできる。

【0075】得られた化合物(XV)は、適当な有機溶媒(アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)中、あるいはそれらの混合溶媒中で、適当な塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等)と反応させることにより、一般式(I)においてTとQが共に水酸基である化合物を得ることができる。得られた化合物は、また



(上記スキーム中、 R^1-R^8 、T、Qは一般式(I)で定義したものと同義であり、Zは前述と同義である。)

【0080】一般式(XII)のアニリン誘導体を適当な有機溶媒中(トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、N、N-ジメチルホルムアミド等)、あるいはそれらの混合溶媒中で、一般式(X)のエチレンオキシド誘導体(例えば、酪酸(R)-グリシジル、酪酸(S)-グリシジル、ベンジル(R)-グリシジールエーテル、ベンジル(S)-グリシジールエーテル等)と反応させ、適当な温度(例えば、室温から還流)で反応することにより一般

当業者が周知の方法により、一般式(I)でTとQが同一であっても、異なってもよい一般式(I)の定義の範囲の化合物に変換することができる。

【0076】一方、化合物(XIV)を用いてWO93/09103に開示されている方法(ヨードシクロカルバメーション反応)に準じてヨウ化物(XVI)を合成し、その後一般式(I)で示される化合物を製造することも可能である。即ち、化合物(XIV)を適当な溶媒(ピリジン、クロロホルム等、好ましくはピリジン)中、あるいはこれらの混合溶媒中、2当量から過剰量のヨウ素を作用させることによりヨウ化物(XVI)を得ることができる。該ヨウ化物(XVI)は、一般式

(I)に含有される化合物であるが、さらに化学文献に記載されている当業者が周知の方法で一般式(I)が定義される範囲内で変換することができる。

【0077】得られた一般式(I)の化合物は、必要に応じて通常用いられている製造方法1に記載の方法等により単離精製したり、光学活性体を分離したりすることもでき、また当業者が周知の方法により一般式(I)の定義の範囲で変換することができる。

【0078】さらに、本発明による一般式(I)の化合物は、下記のスキームによっても製造することが可能である

【0079】製造方法6 【化18】

式(XVII)の化合物を得る。

【0081】本反応において、反応の促進あるいは収率の向上を目的として、触媒量ないしは過剰量の、例えば、酸性の物質(塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸、シリカゲル、あるいは、ポリマー等に担持されていて反応の際に酸性物質として作用する物質(例えば、Na f i o n (登録商標)(アルドリッチ社(Aldrich社))や、例えば、塩基性の物質(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基、あるいは、ポリマー等に

担持されていて反応の際に塩基性物質として作用する物質（例えば、Polymer supported phosphazene base（フルカ社（Fluka社）））を添加することもできる。

【0082】さらには、エナンチオマーに富む一般式（XVII）の化合物を得ることを目的として、光学活性な化合物（例えば、（R）-1, 1'-ビ-2-ナフトール、Salen等）を、必要に応じて有機金属試薬と共に、反応に添加することも可能である。

【0083】本反応においては、上記製造方法3による場合と同様に、官能基Zの異なる2つ以上の一般式

（X）の化合物を同時に用いることも出来る。これにより得られる複数の一般式（XVII）よりなる混合物は、通常の精製法により各々単離して用いてもよく、さらに、製造方法1で記載の光学活性体を得る方法により純粋な形態の光学活性体を分離してもよい。または、各々を分離精製することなく、立体異性体の混合物のまま用いてもよい。

【0084】続いて、一般式（XVII）を適当な有機溶媒中（ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、キシレン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等）、あるいはそれらの混合溶媒中で、2当量から過剰量の適当な炭酸誘導体（例えば、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、N, N'-カルボジイミダゾール、トリホスゲン、ホスゲン等）と適当な温度（好ましくは、-78℃から室温）で反応させることにより、一般式（XI）の化合物を得る。

【0085】本製造方法により得られる一般式（XI）の化合物は、一般式（I）に含有される化合物であるが、さらに化学文献に記載されている当業者が周知の方法で一般式（I）が定義される範囲内で変換することができることは上記製造方法3による場合と同様である。

【0086】化合物の用途／医薬品組成物

本発明の一般式（I）で示されるビフェニル誘導体は、既存薬が有効性を示す感受性菌（*Staphylococcus aureus*や*Staphylococcus epidermidis*等の*Staphylococcus*属、*Streptococcus pneumoniae*や*Streptococcus pyogenes*等の*Streptococcus*属、*Enterococcus faecalis*や*Enterococcus faecium*等の*Enterococcus*属、*Haemophilus influenzae*等の*Haemophilus*属、*Moraxella catarrhalis*等の*Moraxella*属）に加えて、前述の多剤耐性菌（MRSA、VRE、PRSP等）やある種のリネゾリド耐性菌に優れた抗菌活性を有する。従って、本発明による化合物は、ヒトを含むほ乳類の感染症の治療又は予防の目的の為に投与すること

ができる。

【0087】本発明の医薬組成物は、一般式（I）で示されるビフェニル誘導体またはその製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する。本発明の有効成分としては、一般式（I）の遊離形態の化合物及び製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができ、2種類以上の物質を組み合わせて用いてもよい。本発明の医薬としては、上記物質自体をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質と1種または2種以上の製剤用添加物を含む医薬組成物の形態として提供されることが望ましい。

【0088】本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口（例えば静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与など）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。具体的には、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与剤、あるいは、注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、皮膚粘膜炎吸収剤、吸入剤または外用剤などの非経口投与剤があげられる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを用いて、常法により製造することができる。

【0089】例えば、経口投与及び坐剤にあつては、賦形剤（乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等）、崩壊剤（クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、滑沢剤（ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩、タルク等）、コーティング剤（セラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等）、可塑剤（グリセリン、ポリエチレングリコール等）、基質（カカオ脂、ポリエチレングリコール、ハードファット等）等の製剤用成分が、注射剤あるいは点眼剤、点耳剤にあつては水性あるいは用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤（注射用蒸留水、生理食塩水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、トウモロコシ油、ゴマ油等）、錯化剤（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン等）、pH調整剤（無機酸付加塩：オルトリン酸三ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム等、有機塩基性塩：L-リジン、L-アルギニン等）、等張化剤（食塩、ブドウ糖、グリセリン等）、界面活性剤（モノオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート80等）、分散剤（D-マンニトール等）、安定化剤（抗酸化剤：ア

スコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等、キレート剤：クエン酸、酒石酸等）等の製剤成分が、また、眼軟膏剤、外皮用剤にあっては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分（白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、流動パラフィン、綿布等）などを添加して製造することができる。

【0090】本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物は、本発明の化合物の他に臨床的に有用な既存の抗菌剤（例えば、β-ラクタム系抗菌剤（カルバペネム類、セファロsporin類、セファマイシン類、ペニシリン類）、グリコペプチド系抗菌剤、アンサマイシン系抗菌剤、アミノグリコシド系抗菌剤、キノロン系抗菌剤、モノバクタム系抗菌剤、マクロライド系抗菌剤、テトラサイクリン系抗菌剤、クロラムフェニコール系抗菌剤、リンコマイシン系抗菌剤、ストレプトグラミン系抗菌剤、オキサゾリジノン系抗菌剤、ホスホマイシン類、ノボビオシン類、サイクロセリン類、モエノマイシン類等）から選択される1以上の既知薬物を含有するか、または共に投与してもよい。また、本発明の化合物を含む医薬組成物は、グラム陰性菌及び既存抗菌剤の耐性菌に対する有効性を拡張ないしは向上させる目的で、薬剤排出ポンプ（Efflux pump）阻害剤や既存抗菌剤分解酵素（β-ラクタマーゼ等）阻害剤等を含有するか、共に投与してもよい。さらに、本発明の化合物を含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳類の感染症の治療又は予防の効果を高めるために抗菌剤でない既知の薬剤と組み合わせ用いることもできる。

【0091】本発明の医薬組成物は、例えば抗菌剤としてヒトを含む哺乳類の感染症の治療又は予防の目的のために投与することができるが、本発明の医薬組成物の使用量は特に限定されず、病原菌の種類、患者の年齢、体重、疾患の重篤度、などに応じて適宜の投与量を選択することが可能である。通常成人の場合、1日量として、経口投与で10 mgから2000 mg程度、非経口投与で1 mgから2000 mgを1日1回ないしは、数回に分けて投与することができる。注射による投与の場合、静脈投与、皮下投与、筋肉投与等が可能であるが、静脈投与は、ある時間にわたっての連続的な点滴によってもよい。尚、治療又は予防の目的、感染の部位や病原菌の種類、患者の年齢や症状などに応じて、その投与量を適宜増減することが望ましい。

【0092】

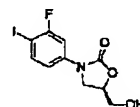
【実施例】本発明は以下の実施例で詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。さらに本発明を逸脱しない範囲で、種々の変形及び修正が可能であることは言うまでもない。尚、すべての温度はセ氏温度である。¹H-NMRは核（プロトン）核磁気共鳴スペクトル法であり、本明細書に記載のデータは400 MHz NMRを用いて測定した値であり、その化学シフトをテトラメチルシラン（TMS）からの低磁場側へのシフ

ト（ppm）で表した。MSはマスペクトル法であり、 m/z （質量/電荷）の単位で表す。EIは電子衝撃法、FABは高速電子衝撃法、TSPはサーモスプレー法、ESIはエレクトロスプレー法、 $(M)^+$ は親物質の陽イオン、 $(M+1)^+$ は親物質に水素原子が付加された陽イオン、 $(M+NH_4)^+$ は親物質にアンモニウムイオンが付加された陽イオン、 $(M+K)^+$ は親物質にカリウム原子が付加された陽イオン、 $(M+Na)^+$ は親物質にナトリウム原子が付加された陽イオン、 $(M+CF_3COO)^-$ は親物質にトリフルオロ酢酸が付加された陰イオン、 $(M+AcO)^-$ は親物質に酢酸イオンが付加された陰イオンを表す。PTLCは、分取薄層クロマトグラフィーを表す。LH-20は、セファデックスTM LH-20（アマシャム社（Amersham社））を充填したカラムクロマトグラフィーを表す。HPLCは、高速液体クロマトグラフィーを表す。HPLCMSは、高速液体クロマトグラム質量分析を表す。Rf値は、メルク社製（Merck社）のカタログナンバー：1.05744を用いた、薄層クロマトグラフィーより算出した。構造式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基、ZMPは4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、TFAはトリフルオロ酢酸を表す。DMSOはジメチルスルホキシドを表す。また、実施例で使用する原料化合物の製法を参考例に示した。

【0093】参考例1

3-（3-フルオロ-4-ヨードフェニル）-5（R）-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン

【化19】



WO93/09103に記載の3-（3-フルオロフェニル）-5（R）-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン（8.13 g、28.7 mmol）の酢酸（81 ml）溶液を水浴で冷却下、一塩化ヨウ素（1.0M in ジクロロメタン、160 ml、160 mmol）を20分かけて加え、室温で24時間攪拌した。反応溶液を氷冷下、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（350 ml）に滴下し反応を停止した後、テトラヒドロフラン（300 ml）を加えた。室温で水酸化ナトリウム（65 g、1.63 mol）を1時間かけて徐々に加え、その後メタノール（120 ml）を5時間かけて加えた。更に水酸化ナトリウム（3 g、75 mmol）を加え室温で30分間攪拌した後、有機層を分取した。水層に混在する有機層を減圧留去後、水層からクロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノールで溶解、濾過し、濾液を減圧留

去後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、その溶液に *n*-ヘキサンを加えて固体を析出させ、濾取して表題化合物 (8.94 g、83%) を1次結晶として得た。更に濾液を濃縮後、残渣から同様の手法により2次結晶 (1.82 g、16%) を得た。

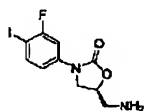
【0094】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, J=7.8, 8.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.7, 8.2 Hz), 7.06 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.02-3.92 (3H, m), 3.75 (1H, ddd, J=3.9, 7.3, 12.7 Hz), 2.03 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz)

MS (FAB) : m/z 338 (M+1)⁺

【0095】参考例2

5 (S) -アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化20】



参考例1に記載の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン (4.36 g、12.9 mmol)、トリエチルアミン (3.6 ml、25.8 mmol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、氷冷下メシルクロライド (1.2 ml、15.5 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応をメタノールで停止後、反応溶液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチル、ジクロロメタンでそれぞれ2回ずつ抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、溶媒を減圧留去して粗メシル体を得た。得られた粗メシル体のN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (5.02 g、77.2 mmol) を加え、50℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=2:3) で精製してアジド体を得た。アジド体のテトラヒドロフラン (60 ml) と水 (6 ml) の混合溶液にトリフェニルホスフィン (5.6 g、21.3 mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水溶液=1:19:0から10:90:1) で精製して表題化合物 (4.20 g、3段階、96%) を得た。

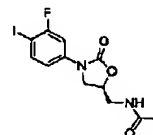
【0096】¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.76 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.14 (1H, m), 4.71 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.01-2.89 (2H,

m) MS (FAB) : m/z 336 (M+1)⁺

【0097】参考例3

5 (R) -アセトアミドメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化21】



参考例2に記載の5 (S) -アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン 512 mg、1.52 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.43 ml、3.08 mmol)、無水酢酸 (0.21 ml、2.22 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応をメタノールで停止後、溶媒を減圧留去した。残渣を水、ジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (545 mg、94%) を得た。

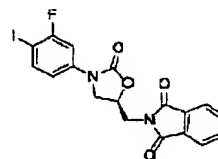
【0098】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.20 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J=7.6, 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.5, 10.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 4.72 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.71 (1H, dd, J=6.4, 9.2 Hz), 3.43-3.36 (2H, m), 1.81 (3H, s)

MS (FAB) : m/z 379 (M+1)⁺

【0099】参考例4

3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソ-5 (R) -フタルイミドメチルオキサゾリジン

【化22】



WO93/09103に記載の3-(3-フルオロフェニル)-5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン (54.6 g、260 mmol) と *p*-トルエンスルホンクロリド (73.7 g、390 mmol) をピリジン (250 ml) に溶解し、室温にて、5.5時間攪拌した。反応混合物を氷水 (1000 ml) に注ぎ込み、析出した固形物を吸引濾取した。得られた固形物を水 (800 ml) に懸濁し攪拌した後、吸引濾取した。この操作を2回繰り返して得られた固体を減圧下に50℃で乾燥して、3-(3-フルオロフェニル)-5 (R) -(*p*-トルエンスルホンイミドメチル) オキサゾリジン-2-オン (89.9 g、9

5%)を得た。

【0100】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (2H, m), 7.32 (4H, m), 7.17 (1H, m), 6.67 (1H, m), 4.84 (1H, m), 4.27 (2H, m), 4.09 (1H, m), 3.89 (1H, m), 2.46 (3H, s)

MS (FAB): m/z 366 ($M+1$)⁺

【0101】上記の3-(3-フルオロフェニル)-5(R)- α -(p-トルエンスルホニルオキシメチル)オキサゾリジン-2-オン (6.0 g、16.4 mmol) のアセトニトリル溶液 (100 ml) にフタルイミドカリウム (4.56 g、24.6 mmol) を加えて90℃にて2日間攪拌した。反応混合物より固形物を濾別して得られた濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-メタノール (9:1) に溶解後、n-ヘキサンを加えて結晶化させた。析出した結晶を吸引濾取し、減圧下に乾燥させて3-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-5(R)- α -フタルイミドメチルオキサゾリジン (3.16 g、56%) を得た。

【0102】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (2H, m), 7.77 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.21 (1H, m), 6.83 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.10 (2H, m), 4.00 (1H, m), 3.90 (1H, m)

MS (FAB): m/z 341 ($M+1$)⁺

【0103】上記の3-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-5(R)- α -フタルイミドメチルオキサゾリジン (12.3 g、36.1 mmol) を酢酸 (350 ml) とトリフルオロ酢酸 (200 ml) の混合液に溶解し、水浴で冷却下、一塩化ヨウ素 (1.0M ジクロロメタン溶液、2.20 ml、2.20 mmol) を20分かけて加え、室温で24時間攪拌した。析出した固形物を吸引濾取し、ジエチルエーテルで3回洗浄して表題化合物 (13.2 g、78%) を得た。

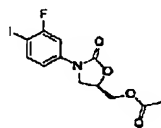
【0104】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (2H, m), 7.77 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.10 (1H, m), 5.00 (1H, m), 4.10 (2H, m), 4.00 (1H, m), 3.91 (1H, m)

MS (FAB): m/z 467 ($M+1$)⁺

【0105】参考例5

5(S)- α -アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化23】



参考例1の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)- α -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン (836 mg、2.48 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.04 ml、7.46 mmol)、無水酢酸 (0.35 ml、3.71 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。メタノールで反応を停止し、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) で精製して表題化合物 (937 mg、99%) を得た。

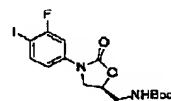
【0106】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (1H, dd, $J=7.0, 8.5\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.4, 10.2\text{ Hz}$), 7.05 (1H, m), 4.87 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J=3.9, 12.2\text{ Hz}$), 4.28 (1H, dd, $J=4.9, 12.2\text{ Hz}$), 4.08 (1H, dd, $J=9.0, 9.0\text{ Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=6.1, 9.0\text{ Hz}$), 2.08 (3H, s)

MS (FAB): m/z 380 ($M+1$)⁺

【0107】参考例6

5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化24】



参考例2の5(S)- α -アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン (511 mg、1.52 mmol) の1,4-ジオキサン (5 ml) と水 (2 ml) の混合溶液に、炭酸ナトリウム (332 mg、3.13 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (0.66 ml、2.87 mmol) を加え、室温で終日攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルムで3回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:19) で精製し、表題化合物 (671 mg、100%) を得た。

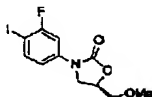
【0108】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (1H, dd, $J=7.7, 8.5\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=2.5, 10.2\text{ Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$), 4.98 (1H, brs), 4.77 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J=9.0, 9.0\text{ Hz}$), 3.84 (1H, m), 3.53 (1H, dd, $J=4.4, 6.1\text{ Hz}$), 1.40 (9H, s)

MS (FAB) : m/z 436 (M)⁺

【0109】参考例7

3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)-
メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン

【化25】



参考例1の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン(113 mg、0.335 mmol)とヨウ化メチル(0.063 ml、1.012 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(60% in オイル、18 mg、0.45 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。水で反応を停止し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3から1:1)で精製し、表題化合物(113 mg、96%)を得た。

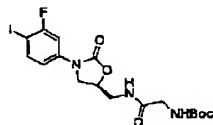
【0110】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.63 (1H, dd, J=7.1, 8.5 Hz), 7.44 (1H, dd, J=2.4, 10.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.4, 8.5 Hz), 4.73 (1H, m), 3.80 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 3.84 (1H, dd, J=6.3, 9.0 Hz), 3.64-3.56 (2H, m), 3.38 (3H, s)

MS (EI) : m/z 351 (M)⁺

【0111】参考例8

5(S)-(N-(tert-ブトキシカルボニル)グリ
リシル)アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨ
ドフェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化26】



参考例2の5(S)-アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(260 mg、0.774 mmol)、N-α-tert-ブトキシカルボニルグリシン(183 mg、0.938 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(132 mg、0.977 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(178 mg、0.929 mmol)を

加え、室温で終日攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:19)で精製して、表題化合物(394 mg、100%)を得た。

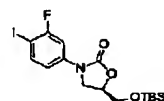
【0112】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.66 (1H, dd, J=6.8, 8.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.4, 10.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 10.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 5.10 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 4.75 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.79-3.73 (3H, m), 3.69-3.66 (2H, m), 1.37 (9H, s)

MS (TSP) positive : m/z 511 (M+NH₄)⁺
negative : m/z 606 (M+CF₃COO)⁻

【0113】参考例9

5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル
-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オ
キソオキサゾリジン

【化27】



参考例1の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン(207 mg、0.614 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に、イミダゾール(84 mg、1.234 mmol)、tert-ブチルジメチルクロロシラン(139 mg、0.922 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応をメタノールで停止し、反応溶液を水に注いだ後、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製して、表題化合物(269 mg、97%)を得た。

【0114】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.62 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.7, 10.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.7, 8.7 Hz), 4.66 (1H, m), 3.97 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 3.89-3.85 (2H, m), 3.73 (1H, dd, J=3.0, 11.4 Hz), 0.79 (9H, s), 0.03 (6H, s)

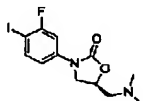
MS (FAB) : m/z 452 (M+1)

+

【0115】参考例10

5 (S) - N, N-ジメチルアミノメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソオキサゾリジン

【化28】



参考例2の5 (S) - アミノメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソオキサゾリジン (389 mg, 1.158 mmol) の1,2-ジクロロエタン (4 ml) とメタノール (4 ml) の混合溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.14 ml)、酢酸 (0.2 ml, 3.494 mmol) を加え室温で30分間攪拌後、氷冷下、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド (630 mg, 2.973 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、更に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.28 ml)、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド (532 mg, 2.510 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を飽和炭酸カリウムと飽和食塩水の混合溶液 (1:1) で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:9) で精製して、表題化合物 (392 mg, 93%) を得た。

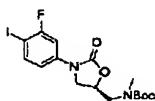
【0116】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (1H, dd, $J=7.1, 8.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.6, 10.2\text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$), 4.72 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J=8.8, 8.8\text{ Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=7.0, 8.8\text{ Hz}$), 2.69-2.58 (2H, m), 2.32 (6H, s)

MS (FAB): m/z 365 ($M+1$)⁺

【0117】参考例11

5 (S) - (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) メチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソオキサゾリジン

【化29】



参考例6に記載の5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソオキサゾリジン (440 mg、

1.01 mmol) とヨードメタン (0.19 ml, 3.05 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in oil, 65 mg, 1.625 mmol) を加え、氷冷下1時間攪拌した。反応を水で停止し、溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。クロロホルムで3回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:19)、(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9から1:1) で精製して、表題化合物 (484 mg, 100%) を得た。

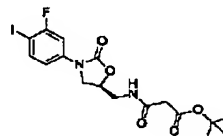
【0118】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.69 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{ Hz}$), 4.85 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.75-3.52 (2H, m), 3.00 (3H, s), 1.43 (9H, s)

MS (FAB): m/z 450 (M)⁺

【0119】参考例12

5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアセトアミドメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソオキサゾリジン

【化30】



参考例2の5 (S) - アミノメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソオキサゾリジン (63.5 mg, 0.189 mmol)、マロン酸モノ tert-ブチルエステル (44 μl , 0.286 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (41.5 mg, 0.307 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (54.7 mg, 0.285 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をPTLC (メタノール:クロロホルム=3:97) で精製して、表題化合物 (73.2 mg, 81%) を得た。

【0120】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.98 (1H, m), 7.65 (1H, dd, m), 7.45 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 4.78 (1H, m), 4.00 (1H, dd, $J=9.0, 9.0\text{ Hz}$), 3.79-3.67 (3H, m), 3.21 (2H, s),

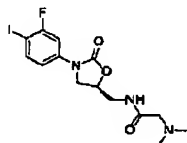
1. 40 (9H, s)

MS (FAB) : m/z 517 (M+K) +

【0121】参考例13

5 (S) - (2 - (N, N-ジメチルアミノ) アセトアミド) メチル-3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 2-オキシオキサゾリジン

【化31】



参考例8の5 (S) - (N - (tert-ブトキシカルボニル) グリシル) アミノメチル-3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 2-オキシオキサゾリジン (500 mg, 1.014 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.78 ml, 10.124 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をLH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、アミン体を得た。得られたアミン体をジクロロエタン (4 ml) とメタノール (2 ml) の混合液に溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3 ml)、酢酸 (0.17 ml, 2.96 mmol) を加えた。氷冷下、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド (562 mg, 2.65 mmol) を加え、氷冷下30分間攪拌した。更に37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3 ml)、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド (582 mg, 2.74 mmol) を加え、1時間攪拌後、反応溶液を飽和重曹水に注いだ。クロロホルムで2回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:9) で精製して、表題化合物 (402 mg, 2段階、94%) を得た。

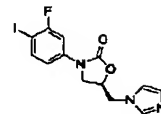
【0122】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.69 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.01 (1H, m), 4.81 (1H, m), 4.04 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.79 (1H, dd, J=6.4, 9.2 Hz), 3.70 (2H, m), 3.01-2.89 (2H, m), 2.24 (6H, s)

MS (FAB) : m/z 422 (M+1) +

【0123】参考例14

3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 5 (S) - (イミダゾール-1-イル) メチル-2-オキシオキサゾリジン

【化32】



イミダゾール (22 mg, 0.323 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60% in オイル, 11.2 mg, 0.280 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。氷冷下、メタンスルホン酸 3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 2-オキシオキサゾリジン-5 (S) - イルメチル エステル (79 mg, 0.191 mmol) を加え、氷冷下30分間、室温で16時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をPTLC (メタノール:クロロホルム=1:9) で精製して、表題化合物 (52 mg, 70%) を得た。

【0124】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

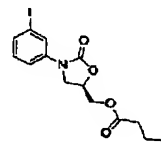
7.81 (1H, dd, J=7.6, 8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=2.4, 10.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.90 (1H, s), 5.00 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.16 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.80 (1H, dd, J=5.6, 9.2 Hz)

MS (FAB) : m/z 398 (M+1) +

【0125】参考例15

(R) - 5-ブチリルオキシメチル-3 - (3-ヨードフェニル) - 2-オキシオキサゾリジン

【化33】



臭化リチウム (40 mg, 0.46 mmol) およびトリブチルホスフィンオキシド (99 mg, 0.45 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) を150℃の油浴で1.5時間加熱した。(R) - 酪酸グリシジル (1.13 ml, 7.98 mmol) および3-ヨードフェニルイソシアナート (1.0 ml, 7.59 mmol) のキシレン溶液 (4.2 ml) を加え、同温で3.5時間攪拌した。放冷後溶媒を減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2) で精製し、表題化合物 (2.63 g, 89

%)を得た。

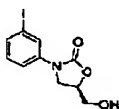
【0126】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.86 (1H, t, $J=1.9$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J=0.7, 2.1, 8.2$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J=1.0, 1.4, 7.8$ Hz), 7.10 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 4.83-4.92 (1H, m), 4.39 (1H, dd, $J=3.6, 12.2$ Hz), 4.31 (1H, dd, $J=4.6, 12.2$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=9.1$ Hz), 3.81 (2H, dd, $J=6.1, 9.0$ Hz), 2.33 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.58-1.70 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

MS (EI): m/z 389 (M) $^+$

【0127】参考例16

(R)-5-ヒドロキシメチル-3-(3-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化34】



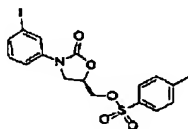
参考例15の(R)-5-ブチルオキシメチル-3-(3-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(2.08 g、5.34 mmol)のメタノール溶液(50 ml)に28%ナトリウムメチラートメタノール溶液(0.21 ml、1.09 mmol)を室温にて加え、同温で3.5時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸(1 ml)および水を加えて析出した固体を濾取し、水で洗浄、乾燥することにより表題化合物(1.41 g、83%)を得た。

【0128】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.87 (1H, t, $J=1.9$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=1.7, 8.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.09 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 4.70-4.80 (1H, m), 3.95-4.05 (3H, m), 3.76 (1H, ddd, $J=3.9, 7.3, 12.4$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J=7.3$ Hz)

【0129】参考例17

3-(3-ヨードフェニル)-2-オキソ-5(R)-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン

【化35】



参考例16の(R)-5-ヒドロキシメチル-3-(3-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(638 mg、2.00 mmol)のピリジン溶液(2.5

ml)にp-トルエンスルホニルクロリド(571 mg、3.00 mmol)を氷冷下にて加え、室温で45分間攪拌した。さらにp-トルエンスルホニルクロリド(390 mg、2.00 mmol)を加え、3時間攪拌した。反応溶液を氷水にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(2回)、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物(951 mg、100%)を得た。

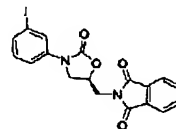
【0130】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.76-7.81 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.09 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 4.79-4.86 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J=4.1, 11.2$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J=4.6, 11.2$ Hz), 4.08 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 3.86 (1H, dd, $J=5.8, 9.0$ Hz), 2.46 (3H, s)

MS (EI): m/z 474 (M) $^+$

【0131】参考例18

3-(3-ヨードフェニル)-2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン

【化36】



参考例17の3-(3-ヨードフェニル)-2-オキソ-5(R)-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン(939 mg、1.98 mmol)のアセトニトリル溶液(15 ml)にフタルイミドカリウム(561 mg、2.97 mmol)を室温にて加え、2日間加熱還流した。室温に放冷後、反応懸濁液を濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて濾取し、ジエチルエーテルおよびメタノールで洗浄することにより、表題化合物(637 mg、72%)を得た。

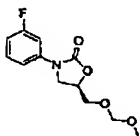
【0132】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.90 (2H, dd, $J=3.0, 5.7$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J=1.7, 2.2$ Hz), 7.77 (2H, dd, $J=2.9, 5.6$ Hz), 7.56 (1H, ddd, $J=0.7, 2.5, 8.3$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=0.7, 1.5, 7.8$ Hz), 7.09 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 4.95-5.03 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=6.6, 14.1$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J=5.9, 14.1$ Hz), 3.89 (1H, dd, $J=6.1, 9.2$ Hz)

MS (EI): m/z 448 (M) $^+$

【0133】参考例19

(R)-3-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-

5- (メトキシメトキシメチル) -2-オキサゾリジン
【化37】



WO93/09103に記載の3- (3-フルオロフェニル) -5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキシオキサゾリジン (2.11 g、9.99 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に水素化ナトリウム (60%油状、599 mg、15.0 mmol) を氷冷下に加え、30分後に室温に昇温した。クロロメチル メチル エーテル (1.14 ml、15.0 mmol) を氷冷下にて加え、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液に氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物の粗生成物 (2.83 g) を得た。

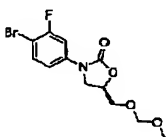
【0134】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45 (1H, dt, J=2.2, 11.1 Hz), 7.29-7.36 (1H, m), 7.26 (1H, ddd, J=0.9, 1.9, 8.2 Hz), 6.84 (1H, ddt, J=1.0, 2.7, 8.3 Hz), 4.78-4.85 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.07 (1H, t, J=6.3 Hz), 3.93 (1H, dd, J=6.3, 8.8 Hz), 3.84 (1H, dd, J=4.4, 11.2 Hz), 3.77 (1H, dd, J=4.2, 11.0 Hz), 3.38 (3H, s)

MS (TSP): m/z 256 (M+1)⁺

【0135】参考例20

(R) -3- (4-ブロモ-3-フルオロフェニル) -5- (メトキシメトキシメチル) -2-オキシオキサゾリジン

【化38】



参考例19の(R) -3- (3-フルオロフェニル) -2-オキソ-5- (メトキシメトキシメチル) -2-オキサゾリジンの粗生成物 (2.83 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液にN-プロモコハク酸イミド (2.67 g、15.0 mmol) を室温にて加え、同温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加えて析出した固体を濾取し、水で洗浄後、乾燥することにより表題化合物の (3.01 g、2工程90%) を得た。

【0136】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49-7.57 (2H, m), 7.18 (1H, ddd, J=0.

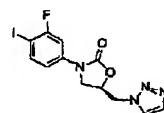
9, 2.6, 8.7 Hz), 4.79-4.86 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.05 (1H, t, J=8.7 Hz), 3.92 (1H, dd, J=6.4, 8.8 Hz), 3.85 (1H, dd, J=4.2, 11.2 Hz), 3.76 (1H, dd, J=4.1, 11.2 Hz), 3.38 (3H, s)

MS (EI): m/z 333, 335 (M)⁺

【0137】参考例21

3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -5 (S) - (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル-2-オキシオキサゾリジン

【化39】



5 (S) -アジドメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキシオキサゾリジン (99 mg、0.276 mmol)、ノルボルナジエン (0.15 ml、1.390 mmol) のジオキサン (2 ml) 溶液を加熱還流条件下、20時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化メチレンを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=1:19)、LH-20 (塩化メチレン: メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (93 mg、87%) を得た。

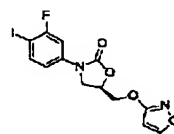
【0138】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.17 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J=7.6, 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.4, 10.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 5.14 (1H, m), 4.84 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.22 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.89 (1H, dd, J=5.6, 9.2 Hz)

MS (FAB⁺): m/z 381 (M+1)⁺

【0139】参考例22

3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -5 (R) - (イソオキサゾール-3-イル) オキシメチル-2-オキシオキサゾリジン

【化40】



参考例1の3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキシオキサゾリジン

ジン (320 mg, 0.949 mmol)、3-ヒドロキシソオキサゾール (89 mg, 1.047 mmol)、トリフェニルホスフィン (324 mg, 1.233 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に、アゾジカルボン酸 ジエチル (40% in トルエン、0.38 ml, 0.950 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル: n-ヘキサン=1:4から3:2) で精製して、表題化合物 (201 mg, 52%) を得た。

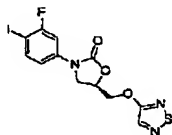
【0140】¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.1, 8.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.6, 10.1 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.6, 8.8 Hz), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.03 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J=3.6, 11.8 Hz), 4.49 (1H, dd, J=4.4, 11.8 Hz), 4.15 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 3.96 (1H, dd, J=6.3, 9.0 Hz)

MS (EI⁺): m/z 404 (M)⁺

【0141】参考例23

3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)-
-(1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシメ
チル-2-オキシオキサゾリジン

【化41】



参考例1の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキシオキサゾリジン (303 mg, 0.899 mmol)、4-ヒドロキシ-1,2,5-チアジアゾール (104 mg, 1.019 mmol)、トリフェニルホスフィン (104 mg, 1.172 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に、アゾジカルボン酸 ジエチル (40% in トルエン、0.36 ml, 0.900 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル: n-ヘキサン=1:1から1:0)、(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4から3:7) で精製して、表題化合物 (232 mg, 61%) を得た。

【0142】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=3.6, 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.8, 11.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 5.15 (1H, m), 4.72-

4.63 (2H, m), 4.21 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.97 (1H, dd, J=6.4, 9.2 Hz)

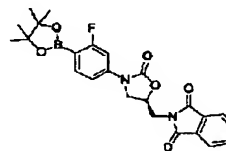
MS (TSP) positive : m/z 404 (M+NH₄)⁺

negative : m/z 534 (M+CF₃COO)⁻

【0143】実施例1

3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメ
チル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェ
ニル)-2-オキシ-5(R)-フタルイミドメチルオ
キサゾリジン

【化42】



アルゴン雰囲気下、参考例4の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキシ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン (615 mg, 1.320 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (108 mg, 0.132 mmol)、酢酸カリウム (389 mg, 3.963 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (1.00 g, 3.937 mmol) のトルエン (8.8 ml) 懸濁液を100℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、クロロホルムを溶出溶剤として用いて濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。水層をクロロホルムで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物を得た。

【0144】HPLC測定条件

カラム: Mightysil RP-18 GP 5 μm 4.6×150mm

(関東化学社製)

流速: 1.0 ml/分

溶出溶剤: 0.1%酢酸アンモニウム水溶液: アセトニトリル=55:45

UV: 245nm

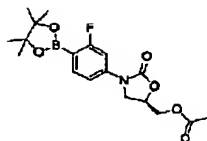
表題化合物の保持時間: 29.51分

Rf値: 0.76 (n-ヘキサン: アセトン=1:1)

【0145】実施例2

5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4
-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ
キサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキシオ
キサゾリジン

【化43】



アルゴン雰囲気下、参考例5の5(S)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(95.6 mg、0.252 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(21.2 mg、0.026 mmol)、酢酸カリウム(76.5 mg、0.779 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(129.8 g、0.511 mmol)のトルエン(1.1 ml)懸濁液を100℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンを溶出溶剤として用いて濾過し表題化合物を得た。

【0146】HPLC測定条件

カラム: Mightysil RP-18 GP 5 μ m 4.6×150mm
(関東化学社製)

流速: 1.0 ml/分

溶出溶剤: 0.1%酢酸アンモニウム水溶液: アセトニトリル=55:45

UV: 245nm

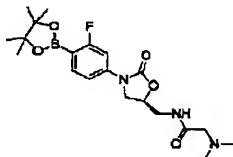
表題化合物の保持時間: 16.54分

Rf値: 0.44 (アセトン: クロロホルム=1:9)

【0147】実施例3

5(S)-(2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化44】



アルゴン雰囲気下、参考例13に記載の5(S)-(2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(213 mg、0.506 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(50 mg、0.061 mmol)、酢酸カリウム(151mg、1.54 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(324 mg、1.276 mmol)のトルエン(3.5 ml)懸濁液を100℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、クロロホルムを溶出

溶剤として用いて濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。水層をクロロホルムで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:アセトン 1:0から1:1)で精製して、表題化合物(180 mg, 84%)を得た。

【0148】HPLC測定条件

カラム: Mightysil RP-18 GP 5 μ m 4.6×150mm

(関東化学社製)

流速: 1.0 ml/分

溶出溶剤: 0.1%酢酸アンモニウム水溶液: アセトニトリル=55:45

UV: 245nm

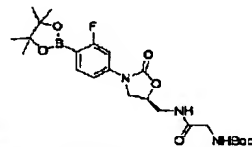
表題化合物の保持時間: 6.15分

Rf値: 0.28 (酢酸エチル)

【0149】実施例4

5(S)-(N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化45】



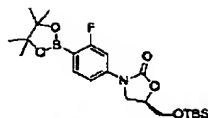
アルゴン雰囲気下、参考例8に記載の5(S)-(N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(200 mg、0.406 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(38 mg、0.047 mmol)、酢酸カリウム(121 mg、1.233 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(257 mg、1.012 mmol)のトルエン(2.5 ml)懸濁液を100℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンを溶出溶剤として用いて濾過し、濾液を濃縮して表題化合物(490 mg)を得た。

【0150】Rf値: 0.37 (メタノール: クロロホルム=1:9)

【0151】実施例5

5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化46】



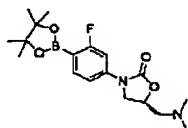
アルゴン雰囲気下、参考例9に記載の5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(166 mg、0.368 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(31 mg、0.038 mmol)、酢酸カリウム(111 mg、1.131 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(245 mg、0.965 mmol)のトルエン(2 ml)懸濁液を100℃で2日間撹拌した。更に1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(15 mg、0.018 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(120 mg、0.473 mmol)を加え、100℃で終日撹拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンを溶出溶剤として用いて濾過し、濾液を濃縮して表題化合物(556 mg)を得た。

【0152】Rf値：0.59(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1)

【0153】実施例6

5(S)-N,N-ジメチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化47】



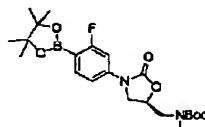
アルゴン雰囲気下、参考例10に記載の5(S)-N,N-ジメチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(163 mg、0.448 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(37 mg、0.045 mmol)、酢酸カリウム(132 mg、1.345 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(287 mg、1.13 mmol)のトルエン(2.5 ml)懸濁液を100℃で終日撹拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンを溶出溶剤として用いて濾過し、濾液を濃縮して表題化合物(514 mg)を得た。

【0154】Rf値：0.31(メタノール：クロロホルム=3:17)

【0155】実施例7

5(S)-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化48】



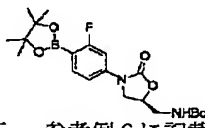
アルゴン雰囲気下、参考例11に記載の5(S)-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(164.6 mg、0.366 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(30.2 mg、0.037 mmol)、酢酸カリウム(112.5 mg、1.146 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(242.5 mg、0.955 mmol)のトルエン(3 ml)懸濁液を100℃で24時間撹拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンを溶出溶剤として用いて濾過した。濾液を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ジクロロメタン=1:9)で精製して、表題の粗ホウ素体(220.2 mg)を得た。

【0156】Rf値：0.40(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1)

【0157】実施例8

5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン

【化49】



アルゴン雰囲気下、参考例6に記載の5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(91.2 mg、0.209 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(17.8 mg、0.022 mmol)、酢酸カリウム(63.5 mg、0.647 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン(133.5 mg、0.526 mmol)のトルエン(2 ml)懸濁液を100℃で12時間撹拌した。室温まで冷却後、更に{1,1'-ビス

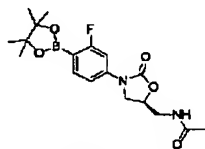
ス (ジフェニルフォスフィノ) -フェロセンジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (17.1 mg、0.022 mmol) を加え、100℃で2時間攪拌した。ジクロロメタンを溶出溶剤として用いて濾過し、濾液を濃縮後、残渣をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:クロロホルム=1:9) で精製して、表題化合物 (95.9 mg) を得た。

【0158】Rf値:0.33 (酢酸エチル:クロロホルム=1:9)

【0159】実施例9

5 (S) -アセトアミドメチル-3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) -2-オキソオキサゾリジン

【化50】



アルゴン雰囲気下、参考例3に記載の5 (R) -アセトアミドメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソオキサゾリジン (1.063 g、2.812 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -フェロセンジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (229 mg、0.280 mmol)、酢酸カリウム (828 mg、8.436 mmol)、ビス (ピナコレート) ジボロン (1.790 g、2.192 mmol) のトルエン (20 ml) 懸濁液を100℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、クロロホルムを溶出溶剤として用いて濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:酢酸エチル=0:1から3:7) により精製して表題化合物 (986 mg) を得た。

【0160】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.72 (1H, dd, J=6.8, 8.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J=2.0, 11.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 6.02 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz), 4.79 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.77 (1H, dd, J=6.8, 9.2 Hz), 3.72 (1H, ddd, J=3.2, 6.4, 14.8 Hz), 3.62 (1H, ddd, J=6.4, 6.4, 14.8 Hz), 2.02 (3H, s), 1.36 (12H, s)

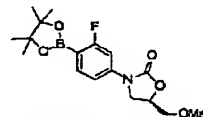
Rf値:0.17 (酢酸エチル)

MS (FAB) : m/z 379 (M+1)⁺

【0161】実施例10

3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) -5 (R) -メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン

【化51】



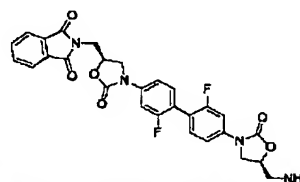
アルゴン雰囲気下、参考例7の3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -5 (R) -メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン (53.3 mg、0.152 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -フェロセンジクロロパラジウム (I I) ジクロロメタン錯体 (13 mg、0.016 mmol)、酢酸カリウム (50 mg、0.509 mmol)、ビス (ピナコレート) ジボロン (98 mg、0.386 mmol) のトルエン (1 ml) 懸濁液を100℃で終夜攪拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンを溶出溶剤として用いて濾過し、濾液を濃縮して表題の粗生成物を得た。

【0162】Rf値:0.42 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

【0163】実施例11

4- (5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロ-4' - (2-オキソ-5 (R) -フタルイミドメチルオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル

【化52】



アルゴン雰囲気下、参考例4記載の3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキソ-5 (R) -フタルイミドメチルオキサゾリジン (301 mg、0.644 mmol)、実施例9記載の5 (S) -アセトアミドメチル-3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) -2-オキソオキサゾリジン (220 mg、0.582 mmol)、リン酸カリウム (161 mg、0.758 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (68 mg、0.059 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 懸濁液を80℃で19時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、クロロホルムで希釈し、水で洗浄した。水層をクロロホルムで3回、クロロホルム:メタノール=4:1の混合溶媒で2回、酢酸エチルで1

回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：メタノール：クロロホルム＝1：0：9から3：0：7から0：1：19）で精製して、表題化合物（227 mg、66%）を得た。

【0164】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.95–7.85 (4H, m), 7.65–7.38 (6H, m), 5.00 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.26 (1H, t, $J=9.1\text{ Hz}$), 4.18 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.07–3.90 (3H, m), 3.79 (1H, dd, $J=6.8, 9.5\text{ Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 1.84 (3H, s)

MS (FAB) : m/z 591 ($M+1$)⁺

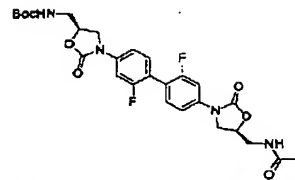
【0165】実施例11の化合物は下記の別なる方法によっても製造される。

【0166】実施例1に記載の3-（3-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-2-オキソ-5（R）-フタルイミドメチルオキサゾリジン（47 mg、0.01 mmol）、参考例3に記載の5（R）-アセトアミドメチル-3-（3-フルオロ-4-ヨードフェニル）-2-オキソオキサゾリジン（42 mg、0.11 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（12 mg、0.01 mmol）およびリン酸カリウム（28 mg、0.13 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（2 ml）溶液を80℃で4時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にジクロロメタンおよび水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：n-ヘキサン＝1：1、次に、酢酸エチル＝1：1 続いて、クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製することにより表題化合物（31 mg、52%）を得た。

【0167】実施例12

4-（5（S）-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）-4'-（5（S）-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化53】



アルゴン雰囲気下、実施例9に記載の5（S）-アセトアミドメチル-3-（3-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-2-オキソオキサゾリジン（51.8 mg、0.137 mmol）、参考例6に記載の5（S）-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-（3-フルオロ-4-ヨードフェニル）-2-オキソオキサゾリジン（59.2 mg、0.136 mmol）、リン酸カリウム（38.8 mg、0.183 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（16.2 mg、0.014 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（1 ml）懸濁液を80℃で18時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和食塩水に注いだ。クロロホルムで3回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：19）、PTLC（メタノール：クロロホルム＝1：19）、LH-20（ジクロロメタン：メタノール＝1：1）で精製して、表題化合物（50.6 mg、66%）を得た。

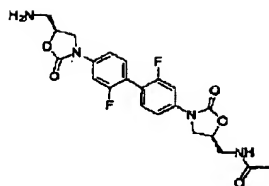
【0168】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (1H, dd, $J=5.8, 5.8\text{ Hz}$), 7.61–7.58 (2H, m), 7.50–7.41 (4H, m), 7.25 (1H, dd, $J=5.8, 5.8\text{ Hz}$), 4.80–4.71 (2H, m), 4.17 (2H, dd, $J=9.0, 9.0\text{ Hz}$), 3.85 (1H, dd, $J=5.8, 9.0\text{ Hz}$), 3.78 (1H, 5.8, 9.0 Hz), 3.43 (2H, dd, $J=5.8, 5.8\text{ Hz}$), 3.33–3.28 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.32 (9H, s)

MS (FAB) : m/z 560 (M)⁺

【0169】実施例13

4-（5（S）-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）-4'-（5（S）-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化54】



実施例11の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル(452 mg, 0.766 mmol)のエタノール(10 ml)懸濁液に、ヒドラジン-水和物(0.074 ml, 1.525 mmol)を加え、80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水溶液=1:9:0、次に10:90:1)で精製し、表題化合物(329 mg, 93%)を得た。

【0170】¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.27(1H, t, J=6.4 Hz), 7.63-7.50(2H, m), 7.50-7.41(4H, m), 4.74(1H, m), 4.65(1H, m), 4.17(1H, t, J=9.0 Hz), 4.12(1H, t, J=9.0 Hz), 3.91(1H, dd, J=6.3, 8.8 Hz), 3.79(1H, dd, J=6.6, 9.3 Hz), 3.44(2H, t, J=5.4 Hz), 2.89-2.77(2H, m), 1.84(3H, s)

MS(FAB): m/z 461 (M+1)⁺

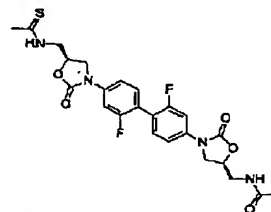
【0171】実施例13の化合物は下記の別なる方法によっても製造される。アルゴン雰囲気下、実施例12に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル(460 mg, 0.821 mmol)のトリフルオロ酢酸(8 ml)と水(0.8 ml)の混合溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液(50 ml)-クロロホルム(150 ml)-メタノール(10 ml)を加えて溶解させた。有機層を分取後、水層からクロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:28%アンモニア水溶液:クロロホルム=1:0:9、次に15:1:85)で精製して表題化合物(356 mg, 94%)を得た。

【0172】実施例14

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-チオアセ

トアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル

【化55】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル(15.1 mg, 0.033 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 ml)溶液に、トリエチルアミン(14 μl, 0.100 mmol)、エチルジチオアセテート(7.5 μl, 0.065 mmol)を加え、室温で14時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をLH-20(ジクロロメタン-メタノール:1:1)、PTLC(メタノール:クロロホルム=1:24)で精製して、表題化合物(13.6 mg, 80%)を得た。

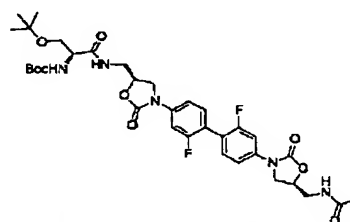
【0173】¹H-NMR(CDCl₃:CD₃OD=3:1) δ 7.54(2H, m), 7.45-7.37(2H, m), 7.31-7.27(2H, m), 5.04(1H, m), 4.81(1H, m), 4.21-3.99(2H, m), 3.84(1H, dd, J=6.6, 9.3 Hz), 3.65-3.59(2H, m), 3.55-3.46(2H, m), 3.36(1H, m), 2.58(3H, s), 2.00(3H, s)

MS(FAB): m/z 519 (M+1)⁺

【0174】実施例15

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(N-α-tert-ブトキシカルボニル-O-tert-ブチル-L-セリルアミノ)メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル

【化56】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン

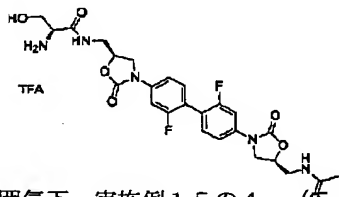
−3−イル) −2, 2′−ジフルオロビフェニル (2.8 mg, 0.052 mmol)、tert−ブトキシカルボニル−O−tert−ブチル−L−セリン (16.3 mg, 0.062 mmol)、N−ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.4 mg, 0.062 mmol) のN, N−ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、氷冷下、1−エチル−3−(3−ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (11.9 mg, 0.062 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去した後、PTLC (メタノール: クロロホルム=1:19) で精製し、表題化合物 (37.3 mg, 100%) を得た。

【0175】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50−7.45 (2H, m), 7.32−7.21 (4H, m), 6.72 (1H, brs), 5.41 (1H, brs), 4.86−4.78 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 4.10−4.03 (2H, m), 3.86−3.63 (8H, m), 3.43 (1H, dd, $J=6.0, 8.8\text{ Hz}$), 2.04 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.11 (9H, s)
MS (FAB): m/z 742 ($M+K$)⁺

【0176】 実施例16

4−(5(S)−アセトアミドメチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) −2, 2′−ジフルオロ−4′−(2−オキシ−5(S)−L−セリルアミノメチルオキサゾリジン−3−イル) ビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化57】



アルゴン雰囲気下、実施例15の4−(5(S)−アセトアミドメチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) −4′−(5(S)−(N−α−tert−ブトキシカルボニル−O−tert−ブチル−L−セリルアミノ)メチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) −2, 2′−ジフルオロビフェニル (35.2 mg, 0.050 mmol) のトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) と水 (0.05 ml) の混合溶液を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をLH−20 (ジクロロメタン: メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (25.0 mg, 73%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0177】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.

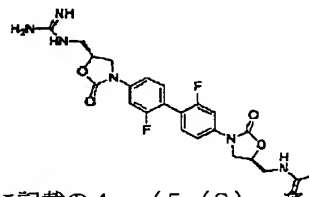
3.1−8.21 (2H, m), 7.62−7.57 (2H, m), 7.50−7.41 (4H, m), 4.82−4.72 (2H, m), 4.16 (2H, ddd, $J=9.0, 9.0, 9.0\text{ Hz}$), 3.81 (2H, ddd, $J=6.4, 9.0, 18.0\text{ Hz}$), 3.50−3.16 (7H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB): m/z 548 ($M+1$)⁺

【0178】 実施例17

4−(5(S)−アセトアミドメチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) −2, 2′−ジフルオロ−4′−(5(S)−グアニジノメチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) ビフェニル

【化58】



実施例13に記載の4−(5(S)−アセトアミドメチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) −4′−(5(S)−アミノメチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) −2, 2′−ジフルオロビフェニル (29.8 mg, 0.0647 mmol) のN, N−ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (17 μl , 0.0976 mmol)、1H−ピラゾール−1−カルボキサミジン塩酸塩 (11.4 mg, 0.0777 mmol) を加え、50℃で5時間攪拌した。更にトリエチルアミン (17 μl , 0.0976 mmol)、1H−ピラゾール−1−カルボキサミジン塩酸塩 (11.4 mg, 0.0777 mmol) を加え、60℃で20時間攪拌した後、室温まで冷却し、LH−20 (ジクロロメタン: メタノール=1:1) で精製し、得られた固体をジクロロメタン、メタノールで洗浄して、表題化合物 (17.4 mg, 53%) を得た。

【0179】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.64−7.59 (2H, m), 7.50−7.42 (4H, m), 4.83 (1H, m), 4.77 (1H, m), 4.19 (2H, ddd, $J=9.3, 9.3, 17.1\text{ Hz}$), 3.78 (2H, ddd, $J=6.8, 9.2, 9.2\text{ Hz}$), 3.58−3.54 (2H, m), 3.45−3.43 (2H, m), 1.84 (3H, s)

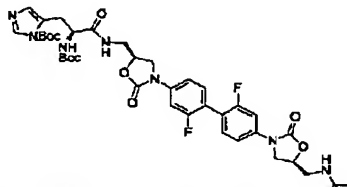
MS (FAB): m/z 503 ($M+1$)⁺

【0180】 実施例18

4−(5(S)−アセトアミドメチル−2−オキシオキサゾリジン−3−イル) −4′−(5(S)−(N− α , im−ジ−tert−ブトキシカルボニル−L−ヒ

スチジルアミノ) メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化59】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (30.5 mg, 0.066 mmol)、N- α , im- γ -tert-ブトキシカルボニル-L-ヒスチジン (28.3 mg, 0.080 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (10.8 mg, 0.080 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15.3 mg, 0.080 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去した後、残渣をPTLC (メタノール:クロロホルム=1:9) で精製し、表題化合物 (49.7 mg, 94%) を得た。

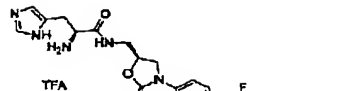
【0181】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.91 (1H, s), 7.49-7.90 (2H, m), 7.34-7.2, 2 (4H, m), 7.17 (1H, s), 4.86-4.74 (2H, m), 4.44 (1H, brs), 4.08 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 4.00 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 3.87-3.80 (2H, m), 3.71-3.64 (4H, m), 3.06 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.57 (9H, s), 1.42 (9H, s)

MS (FAB) : m/z 798 ($M+1$)⁺

【0182】実施例19

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-L-ヒスチジルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化60】



アルゴン雰囲気下、実施例18の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-N- α , im- γ -tert-ブトキシカルボニル-L-ヒスチジルアミノ) メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (48.0 mg, 0.060 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) と水 (0.1 ml) の混合溶液を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をLH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (35.5 mg, 65%) を得た。

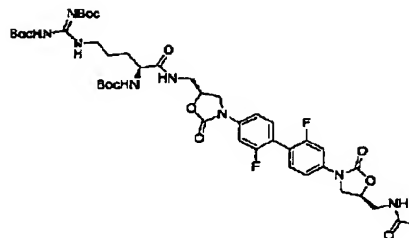
【0183】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (1H, m), 8.27 (1H, dd, $J=5.6, 5.6\text{ Hz}$), 7.61-7.58 (3H, m), 7.49-7.40 (4H, m), 6.89 (1H, s), 4.80-4.73 (2H, m), 4.17 (2H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 3.82 (1H, m), 3.78 (2H, dd, $J=6.6, 9.2\text{ Hz}$), 3.57-2.96 (4H, m), 2.93 (1H, m), 2.78 (1H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB) : m/z 598 ($M+1$)⁺

【0184】実施例20

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-(N- α , ω 1, ω 2-トリ-tert-ブトキシカルボニル-L-アルギニルアミノ) メチルオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル

【化61】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (30.9 mg, 0.067 mmol)、N- α , ω 1, ω 2-トリ-tert-ブトキシカルボニル-L-アルギニン (38.3 mg, 0.081 mmol)、

N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (10.9 mg、0.081 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15.5 mg、0.081 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣をPTLC (メタノール：クロロホルム=1：19)、LH-20 (ジクロロメタン：メタノール=1：1) で精製し、表題化合物 (50.0 mg、81%) を得た。

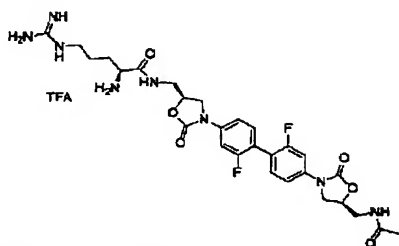
【0185】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.56 (1H, m), 7.50-7.43 (2H, m), 7.33-7.20 (4H, m), 6.13 (1H, m), 4.84-4.78 (2H, m), 4.33 (1H, m), 4.09-4.01 (2H, m), 3.90-3.80 (3H, m), 3.75-3.64 (5H, m), 2.04 (3H, s), 1.79-1.52 (4H, m), 1.52 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.43 (9H, s)

MS (TSP) : m/z 917 (M+1)⁺

【0186】実施例21

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-L-アルギニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化62】



アルゴン雰囲気下、実施例20の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-(N-α, ω1, ω2-トリ-tert-ブトキシカルボニル-L-アルギニルアミノ)メチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル (48.8 mg、0.053 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) と水 (0.1 ml) の混合溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をLH-20 (ジクロロメタン：メタノール=1：1) で精製後、結晶をエーテル、ジクロロメタンで洗浄して、表題化合物 (55.0 mg、96%) を得た。

【0187】¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.90

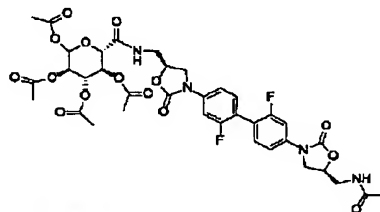
(2H, s), 7.64-7.59 (2H, m), 7.44-7.36 (4H, m), 4.85-4.79 (2H, m), 4.24 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 4.20 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.93-3.68 (4H, m), 3.61-3.45 (4H, m), 3.2, 2-3.19 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.94-1.83 (2H, m), 1.72-1.64 (2H, m)

MS (FAB) : m/z 617 (M+1)⁺

【0188】実施例22

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(2-オキソ-5(S)-(1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラヌロンアミド)メチルオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル

【化63】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (73 mg、0.158 mmol)、グルクロン酸より誘導された1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラヌロン酸 (88 mg、0.243 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (15 mg、0.111 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (46 mg、0.240 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、ジクロロメタンで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣をPTLC (メタノール：クロロホルム=1：19)、LH-20 (ジクロロメタン：メタノール=1：1) で精製し、表題化合物 (106 mg、83%、ジアステレオ混合比 約2：1) を得た。

【0189】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.50-7.41 (6+2/3H, m), 6.89 (1/3H, m), 6.61 (2/3H, m), 6.33 (2/3H, d, J=3.4 Hz), 6.30 (1/3H, m), 5.71 (1/3H, d, J=8.3 Hz), 5.51 (2/3H, dd, J=9.7, 9.7 Hz), 5.31 (2/3H, dd, J=9.7, 9.7 Hz), 5.27 (1/3H, d, J=9.7 Hz),

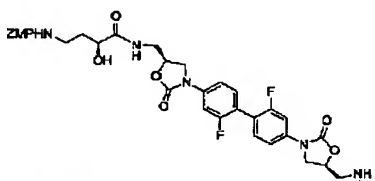
5. 17 (1/3H, dd, J=9. 7, 9. 7 Hz), 5. 05 (1/3H, dd, J=8. 3, 9. 7 Hz), 4. 97 (2/3H, dd, J=3. 4, 10. 2 Hz), 4. 84-4. 81 (2H, m), 4. 29 (2/3H, d, J=10. 2 Hz), 4. 06-3. 54 (8+1/3H, m), 2. 16 (2H, s), 2. 14 (1H, s), 2. 08 (2H, s), 2. 06 (3H, s), 2. 04 (1H, s), 2. 00 (1H, s), 1. 96 (2H, s), 1. 93 (3H, s)

MS (FAB) : m/z 827 (M+Na)⁺

【0190】実施例23

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-((2S)-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチルアミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ピフェニル

【化64】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロピフェニル (34. 8 mg, 0. 0760 mmol)、2-(S)-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)酪酸 (26. 4 mg, 0. 093 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (12. 6 mg, 0. 093 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (17. 4 mg, 0. 091 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、メタノール-クロロホルム (1:1) で1回、クロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣を水、メタノール、ジクロロメタンで洗浄して、表題化合物 (39. 2 mg, 71%) を得た。

【0191】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8. 26 (1H, dd, J=5. 6, 5. 6 Hz), 8. 10 (1H, dd, J=5. 8, 5. 8 Hz), 7. 60-7. 58 (2H, m), 7. 47-7. 40 (4H, m), 7. 26 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 10 (1H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 5 Hz), 5. 63 (1H, d, J=5. 6 Hz), 4. 9

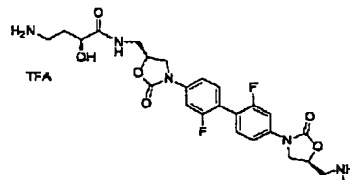
0 (2H, s), 4. 79-4. 77 (2H, m), 4. 19-4. 14 (2H, m), 3. 88 (1H, m), 3. 86 (1H, dd, J=3. 4, 9. 5 Hz), 3. 78 (1H, dd, J=2. 7, 9. 3 Hz), 3. 73 (3H, s), 3. 48-3. 39 (4H, m), 3. 07-3. 04 (2H, m), 1. 84 (3H, s), 1. 76 (1H, m), 1. 54 (1H, m)

MS (FAB) : m/z 748 (M+Na)⁺

【0192】実施例24

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-((2S)-ヒドロキシブチルアミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロピフェニルトリフルオロ酢酸塩

【化65】



アルゴン雰囲気下、実施例23の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-((2S)-ヒドロキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチルアミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ピフェニル (39. 2 mg, 0. 054 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1. 5 ml) と水 (0. 1 ml) 混合溶液を室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をLH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (33. 3 mg, 91%) を得た。

【0193】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8. 26 (1H, dd, J=5. 4, 5. 4 Hz), 8. 21 (1H, m), 7. 62-7. 58 (2H, m), 7. 49-7. 42 (4H, m), 4. 83-4. 77 (2H, m), 4. 20-4. 15 (2H, m), 4. 05 (1H, dd, J=3. 9, 7. 6 Hz), 3. 87 (1H, dd, J=6. 6, 9. 0 Hz), 3. 78 (1H, dd, J=6. 8, 8. 8 Hz), 3. 51-3. 39 (4H, m), 2. 89-2. 83 (2H, m), 1. 94 (1H, m), 1. 84 (3H, s), 1. 74 (1H, m)

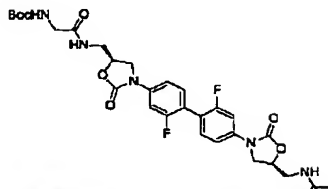
MS (TSP) : m/z 562 (M+1)⁺

【0194】実施例25

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-((N-tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2,

2'-ジフルオロビフェニル

【化66】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル(32 mg, 0.070 mmol)、N- α -tert-ブトキシカルボニルグリシン(15 mg, 0.086 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(12 mg, 0.089 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(16 mg, 0.083 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をPTLC(メタノール:クロロホルム=1:9)で精製した後、得られた固体をジクロロメタンで洗浄して、表題化合物(32 mg, 78%)を得た。

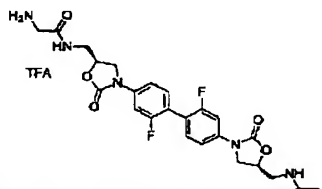
【0195】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.26 (1H, dd, $J=6.0, 6.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.50-7.41 (4H, m), 6.96 (1H, m), 4.79-4.77 (2H, m), 4.19-4.10 (2H, m), 3.82-3.77 (2H, m), 3.55-3.29 (6H, m), 1.84 (3H, s), 1.36 (9H, s)

MS (FAB): m/z 640 ($M+\text{Na}$) $^+$

【0196】実施例26

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-グリシルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化67】



アルゴン雰囲気下、実施例25の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(N-(tert-ブトキシ

カルボニル)グリシル)アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル(31.7 mg, 0.0514 mmol)のトリフルオロ酢酸(1 ml)と水(0.1 ml)の混合溶液を室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をLH-20(ジクロロメタン:メタノール=1:1)で精製して、表題化合物(28.1 mg, 87%)を得た。

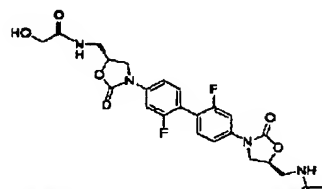
【0197】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.71 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J=5.6, 5.6\text{ Hz}$), 7.98 (2H, brs), 7.60-7.57 (2H, m), 7.50-7.41 (4H, m), 4.81-4.72 (2H, m), 4.20 (1H, dd, $J=8.8, 8.8\text{ Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=8.8, 8.8\text{ Hz}$), 3.796-3.758 (2H, m), 3.58-3.27 (6H, m), 1.83 (3H, s)

MS (FAB): m/z 518 ($M+1$) $^+$

【0198】実施例27

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-ヒドロキシアセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル

【化68】



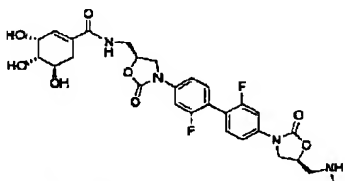
実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル(34.7 mg, 0.075 mmol)、グリコール酸(9.6 mg, 0.126 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(12.1 mg, 0.090 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(22.7 mg, 0.118 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、ジクロロメタンで2回抽出したところ、エマルジョンができ、分液操作が困難であったため、水層、有機層共に濃縮し、生じた固体から、クロロホルム:メタノール(1:1)で抽出し、有機層を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:9)、LH-20(ジクロロメタン:メタノール=1:1)で精製し、表題化合物(33.6 mg, 86%)を得た。

【0199】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (1H, m), 8.08 (1H, m), 7.62–7.59 (2H, m), 7.48–7.42 (4H, m), 5.54 (1H, t, 5.6 Hz), 4.83–4.74 (2H, m), 4.17 (2H, dd, 9.0 Hz), 3.89–3.83 (3H, m), 3.79 (1H, dd, $J=6.4$, 9.2 Hz), 3.51–3.37 (4H, m), 1.84 (3H, s)
 MS (FAB) : m/z 519 ($M+1$)⁺

【0200】実施例28

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-シキミアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル

【化69】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (32.7 mg, 0.071 mmol)、シキミ酸 (15.3 mg, 0.0880 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (12.1 mg, 0.090 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (16 mg, 0.083 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。更にシキミ酸 (6.8 mg, 0.039 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した後、28%アンモニア水溶液で反応を停止した。溶媒を減圧留去後、残渣を順に、クロロホルム：メタノール、メタノール、クロロホルムで洗浄し、残った固体をジメチルスルホキシド (0.5 ml) に溶解した。その溶液に、ジクロロメタンを加え、氷冷し、生じた沈殿物を濾取した。得られた固体をジクロロメタンで洗浄して、表題化合物 (24.4 mg, 55%) を得た。

【0201】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (1H, dd, $J=5.6$, 5.6 Hz), 8.18 (1H, dd, $J=6.0$, 6.0 Hz), 7.62–7.58 (2H, m), 7.50–7.42 (4H, m), 6.34 (1H, m), 4.84–4.73 (3H, m), 4.69 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.2, 2–4.15 (3H, m), 3.88–3.77 (3H, m), 3.54–3.29 (5H, m), 2.33 (1

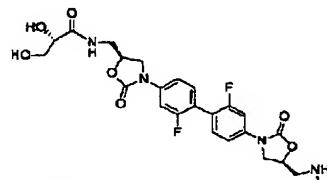
H, m), 1.98 (1H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB) : m/z 617 ($M+1$)⁺

【0202】実施例29

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化70】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (37.6 mg, 0.0820 mmol)、1-グリセリン酸カルシウム 2水和物 (20.9 mg, 0.073 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (22.8 mg, 0.169 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (32.3 mg, 0.168 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。更に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20.1 mg, 0.149 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (31.2 mg, 0.162 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルム：メタノール (1:1) で2回、クロロホルムで6回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。そのN,N-ジメチルホルムアミド溶液にジクロロメタンを加え、氷冷し、生じた沈殿物を濾取した。得られた固体を順に、ジクロロメタン、メタノール、ジクロロメタンで洗浄し、表題化合物 (17.7 mg, 39%) を得た。

【0203】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (1H, dd, $J=5.6$, 5.6 Hz), 8.18 (1H, dd, $J=6.0$, 6.0 Hz), 7.62–7.56 (2H, m), 7.50–7.40 (4H, m), 5.60 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 4.82–4.77 (2H, m), 4.68 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 4.20–4.08 (2H, m), 3.92 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J=6.8$, 9.6 Hz), 3.56

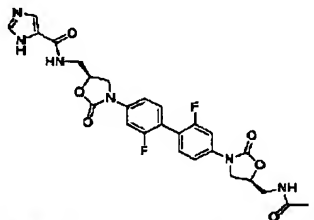
(1H, m), 3.50-3.39 (5H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB): m/z 549 (M+1)⁺

【0204】実施例30

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-(3H-イミダゾール-4-カルボキサミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル

【化71】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (42.4 mg, 0.092 mmol)、イミダゾール-4-カルボン酸 (12.6 mg, 0.113 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (28.2 mg, 0.209 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (22.1 mg, 0.116 mmol) を加え、室温で30分間、50℃で1時間攪拌した。更に、イミダゾール-4-カルボン酸 (6.1 mg, 0.054 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (16.1 mg, 0.085 mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム:28%アンモニア水溶液=1:9:0、次に10:90:1)、LH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製した。更に、得られた固体をアセトニトリル-メタノール (4:1) に溶解し、その溶液にエーテルを加え生じた沈殿を生じさせた。沈殿を濾取後、エーテルで洗浄し、表題化合物 (24.1 mg, 47%) を得た。

【0205】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.50 (1H, brs), 8.27-8.21 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.62-7.58 (2H, m), 7.49-7.41 (4H, m), 4.87 (1H, m), 4.77 (1H, m), 4.22-4.15 (2H, m), 3.96 (1H, dd, J=6.0, 9.6 Hz), 3.79 (1H, dd, J=6.8, 9.2 Hz),

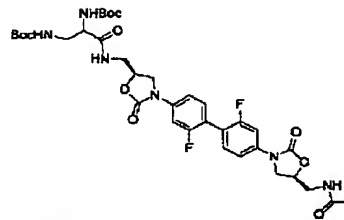
3.64-3.56 (2H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB): m/z 555 (M+1)⁺

【0206】実施例31

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(2(RS), 3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化72】



実施例13に記載の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (41.4 mg, 0.090 mmol)、2(RS), 3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸 (33.2 mg, 0.109 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (16.3 mg, 0.121 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (20.7 mg, 0.011 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をPTLC (メタノール:クロロホルム=1:19) で精製し、表題化合物 (63.3 mg, 94%) を得た。

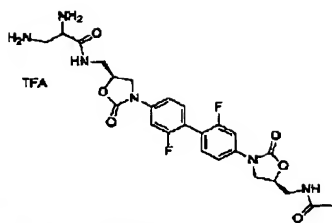
【0207】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.26-8.23 (2H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.48-7.41 (4H, m), 6.72-6.69 (2H, m), 4.79-4.76 (2H, m), 4.17 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 4.13 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.84-3.77 (2H, m), 3.45-3.42 (4H, m), 1.84 (3H, s), 1.36 (18H, s)

MS (FAB): m/z 769 (M+Na)⁺

【0208】実施例32

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(2(RS), 3-ジアミノプロピオンアミド)メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化73】



アルゴン雰囲気下、実施例31の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(2(RS), 3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアミド)メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (61.3 mg, 0.082 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 ml) の水 (0.2 ml) の混合溶液を室温で2.5日間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をLH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (11.0 mg, 17%) を得た。

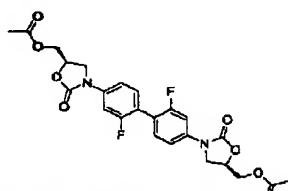
【0209】¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.63-7.59 (2H, m), 7.43-7.39 (4H, m), 4.78 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.24-4.17 (2H, m), 3.92-3.85 (2H, m), 3.65-3.33 (5H, m), 3.16-3.12 (2H, m), 1.95 (3H, s)

MS (FAB): m/z 547 (M+1)⁺

【0210】実施例33

4, 4'-ビス(5(R)-アセトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化74】



アルゴン雰囲気下、参考例5に記載の5(S)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン (95.7 mg, 0.253 mmol)、実施例2に記載の5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン (約0.252 mmol)、リン酸カリウム (70.2 mg, 0.331 mmol)、テトラキス(トリフルオロホスフィン)パラジウム (30.2 mg, 0.026 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 懸濁液を80℃で終日撹拌した。反応

溶液を室温まで冷却後、クロロホルムで希釈し、水で洗浄した。水層をクロロホルムで6回抽出後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=3:97)、LH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン:クロロホルム=1:9)、PTLC (アセトン:クロロホルム=1:19) で精製して、表題化合物 (110 mg, 86%) を得た。

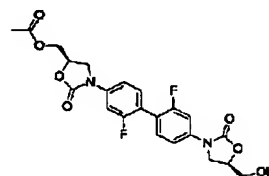
【0211】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53-7.50 (2H, m), 7.46-7.31 (4H, m), 4.92-4.85 (2H, m), 4.41-4.28 (4H, m), 4.14 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 3.84 (2H, dd, J=6.4, 8.8 Hz), 2.09 (6H, s)

MS (FAB): m/z 505 (M+1)⁺

【0212】実施例34

4-(5(R)-アセトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル

【化75】



実施例33の4, 4'-ビス(5(R)-アセトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (41.9 mg, 0.0831 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、氷冷下、0.1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.83 ml, 0.083 mmol) を加え、氷冷下15分撹拌した。1N塩酸水溶液で中性とした後、溶媒を減圧留去し、PTLC (メタノール:クロロホルム=1:19) で精製して表題化合物 (12.1 mg, 31%) と原料 (22.5 mg, 53%) を得た。得られた原料を、再度、テトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、氷冷下、0.1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml, 0.05 mmol) で15分処理した後、溶媒を減圧留去し、残渣をPTLC (メタノール:クロロホルム=1:19) で精製して表題化合物 (6.0 mg, 15%) を更に得た。

【0213】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.55-7.51 (2H, m), 7.40-7.15 (4H, m), 4.89 (1H, m), 4.77 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J=4.0, 12.4 Hz), 4.31 (1H, dd, J=4.8, 12.4 Hz),

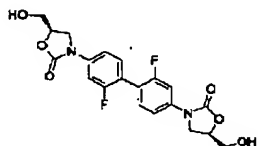
4. 13 (1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz),
4. 09-3. 97 (3H, m), 3. 84 (1H, d
d, $J=6.4, 8.8$ Hz), 3. 79 (1H,
m), 2. 09 (3H, s)

MS (ESI) : m/z 463 ($M+1$)⁺

【0214】実施例35

4, 4'-ビス (5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化76】



実施例33の4, 4'-ビス (5 (R) -アセトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル (38. 2 mg、0. 076 mmol) のメタノール (1 ml) -テトラヒドロフラン (1. 5 ml) 溶液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (0. 11 ml、0. 11 mmol) を加え、室温で15分間攪拌後、更に1 N水酸化ナトリウム水溶液 (0. 036 ml、0. 036 mmol) を加えた。1 N塩酸水溶液で反応溶液を中性とした後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=3: 17) で精製し、得られた固体を、ジクロロメタン、メタノールで洗浄し、表題化合物 (21. 3 mg、67%) を得た。

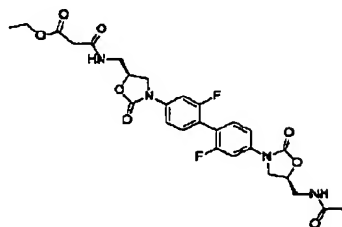
【0215】¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 7. 65-7. 61 (2H, m), 7. 50-7. 46 (4H, m), 5. 23 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4. 78-4. 71 (2H, m), 4. 12 (2H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 3. 89-3. 86 (2H, m), 3. 73-3. 67 (2H, m), 3. 60-3. 55 (2H, m)

MS (FAB) : m/z 421 ($M+1$)⁺

【0216】実施例36

N-(3-(4'-(5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5 (S) -イル) メチルマロナミック酸 エチル エステル

【化77】



実施例13に記載の4-(5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4'-(5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル (39. 5 mg、0. 086 mmol)、マロン酸 モノエチルエステル (15. 2 μ l、0. 129 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (18. 1 mg、0. 134 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (25. 8 mg、0. 135 mmol) を加え、室温で41時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をPTLC (メタノール: クロロホルム=1: 19) で精製し、表題化合物 (35. 5 mg、72%) を得た。

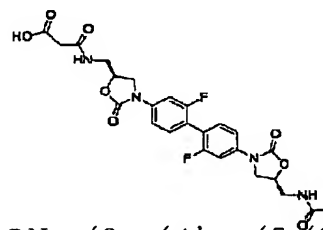
【0217】¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 8. 52 (1H, m), 8. 26 (1H, m), 7. 62-7. 58 (2H, m), 7. 48-7. 41 (4H, m), 4. 79-4. 60 (2H, m), 4. 20-4. 15 (2H, m), 4. 00 (2H, q, 6. 8 Hz), 3. 81-3. 77 (2H, m), 3. 50 (1H, m), 3. 43 (1H, m), 3. 29 (2H, m), 3. 26 (2H, m), 1. 84 (3H, s), 1. 13 (3H, t, 6. 8 Hz)

MS (FAB) : m/z 575 ($M+1$)⁺

【0218】実施例37

N-(3-(4'-(5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5 (S) -イル) メチルマロナミック酸

【化78】



実施例36のN-(3-(4'-(5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5 (S) -イル) メチルマロナミック酸 エチルエステル (34 mg、0. 059 mmol) の1, 4-ジオキサン (1 ml)、テトラヒドロフラン (1 ml) および水 (1 ml) の混合溶液に、0. 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (0. 89 ml、0. 089 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に1 N塩酸水溶液 (90 μ l、90 μ mol) を加え、酸性とした後、溶媒を減圧留去し、残渣

を水、ジクロロメタンで洗浄し、表題化合物 (24.3 mg、76%) を得た。

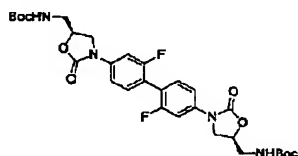
【0219】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.55 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.50-7.40 (4H, m), 4.83-4.73 (2H, m), 4.20-4.14 (2H, m), 3.84-3.77 (2H, m), 3.54-3.12 (6H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB): m/z 547 (M+1)⁺

【0220】実施例38

4, 4'-ビス (5 (S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化79】



アルゴン雰囲気下、実施例8に記載の5 (S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジンと参考例6に記載の5 (S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン (101 mg、0.232 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の溶液にリン酸カリウム (70 mg、0.330 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (28 mg、0.024 mmol) を加え、80℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで5回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:9) で精製し、得られた固体をジクロロメタン、メタノールで洗浄して、表題化合物 (91 mg、63%) を得た。

【0221】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.61-7.57 (2H, m), 7.50-7.41 (4H, m), 7.24 (2H, dd, J=5.4, 5.4 Hz), 4.76-4.19 (2H, m), 4.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 3.84 (2H, dd, J=6.1, 9.0 Hz), 3.50-3.32 (4H, m), 1.36 (18H, s)

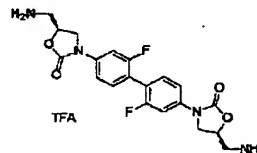
MS (FAB): m/z 618 (M)⁺

【0222】実施例39

4, 4'-ビス (5 (S)-アミノメチル-2-オキソ

オキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化80】



アルゴン雰囲気下、実施例38の4, 4'-ビス (5 (S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (91 mg、0.147 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) と水 (0.1 ml) の混合溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールと水の混合液、ジクロロメタンとメタノールの混合液を溶出溶剤として用いて濾過した。濾液を濃縮後、生じた固体をジクロロメタンで洗浄し、表題化合物 (77 mg、80%) を得た。

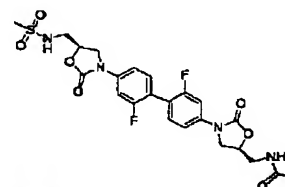
【0223】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.12 (2H, m), 7.63-7.62 (2H, m), 7.52-7.48 (2H, m), 7.45-7.42 (2H, m), 4.95-4.93 (2H, m), 4.26 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.87 (2H, dd, J=6.4, 9.2 Hz), 3.30-3.27 (4H, m)

MS (FAB): m/z 419 (M+1)⁺

【0224】実施例40

4-(5 (S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5 (S)-メタンスルホンアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル

【化81】



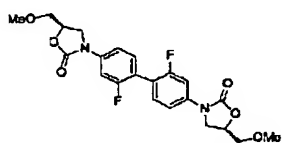
実施例13に記載の4-(5 (S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5 (S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル (41.7 mg、0.091 mmol) のピリジン (1 ml)-ジクロロメタン (1 ml) の懸濁液に、メシルクロライド (8 μl、0.103 mmol) を加え、室温で終日攪拌した。メタノールで反応を停止した後、溶媒を減圧留去し、残渣を水、ジクロロメタンで洗浄して、表題化合物 (12.0 mg、25%) を得た。

【0225】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ
 8.25 (1H, m), 7.63–7.44 (7H, m), 4.82–4.73 (2H, m), 4.25–4.15 (2H, m), 3.88 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.51–3.30 (4H, m), 2.96 (3H, s), 1.84 (3H, s)
 MS (TSP): positive m/z 556 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺
 negative m/z 537 ($\text{M}-\text{H}$)[−]

【0226】実施例41

4, 4'-ビス (5 (R) -メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化82】



アルゴン雰囲気下、実施例10に記載の3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5(R)-メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジンと参考例7に記載の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)-メトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン (58.5 mg、0.167 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の溶液にリン酸カリウム (42 mg、0.198 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (20 mg、0.017 mmol) を加え、80℃で終夜撹拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:19)、LH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1)、PTLC (酢酸エチル:クロロホルム=1:19) で精製して、表題化合物 (29 mg、42%) を得た。

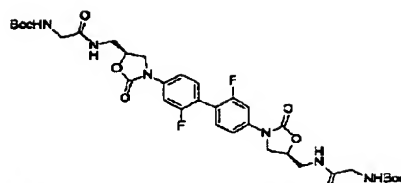
【0227】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46–7.41 (2H, m), 7.35–7.28 (4H, m), 4.80–4.73 (2H, m), 4.04 (2H, dd, $J=8.8, 8.8\text{ Hz}$), 3.94–3.89 (2H, m), 3.67–3.60 (4H, m), 3.41 (6H, s)

MS (FAB): m/z 449 ($\text{M}+1$)⁺

【0228】実施例42

4, 4'-ビス (5 (S) - (N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化83】



アルゴン雰囲気下、実施例4に記載の5 (S) - (N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン (139 mg) と、参考例8に記載の5 (S) - (N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン (63 mg、1.278 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) の溶液にリン酸カリウム (32 mg、0.150 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (13 mg、0.011 mmol) を加え、80℃で終夜撹拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:19)、PTLC (メタノール:クロロホルム=1:9)、LH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (75 mg、80%) を得た。

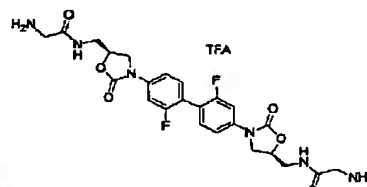
【0229】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) δ 7.58–7.55 (2H, m), 7.44–7.34 (4H, m), 6.89 (2H, br s), 5.57 (2H, br s), 4.78–4.72 (2H, m), 4.07 (2H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 3.79–3.75 (2H, m), 3.63–3.51 (8H, m), 1.38 (18H, s)

MS (FAB): m/z 732 (M)⁺

【0230】実施例43

4, 4'-ビス (5 (S) -グリシルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル トリフルORO酢酸塩

【化84】



アルゴン雰囲気下、実施例42の4, 4'-ビス (5 (S) - (N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル)アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-

イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル (73 mg, 0.010 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) と水 (0.3 ml) の混合溶液を室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をLH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、表題化合物を (82 mg, 100%) 得た。

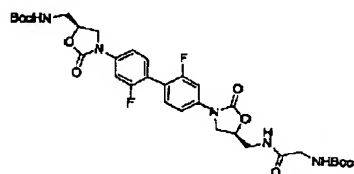
【0231】¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.67-7.60 (2H, m), 7.44-7.38 (4H, m), 4.89-4.81 (2H, m), 4.23 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 3.86 (2H, dd, J=6.8, 9.0 Hz), 3.73-3.59 (8H, m)

MS (FAB): m/z 533 (M+1)⁺

【0232】実施例44

4- (5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - (N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシル) アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル

【化85】



アルゴン雰囲気下、実施例4に記載の5 (S) - (N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシル) アミノメチル-3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) - 2-オキシオキサゾリジン (199 mg) と、参考例6に記載の5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 2-オキシオキサゾリジン (79 mg, 0.181 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) の溶液にリン酸カリウム (46 mg, 0.217 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (19 mg, 0.016 mmol) を加え、80℃で終夜攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:19)、PTLC (メタノール:クロロホルム=1:19)、LH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (66 mg, 54%) を得た。

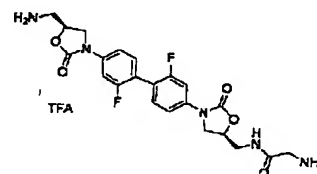
【0233】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.48 (2H, m), 7.33-7.20 (6H, m), 6.73 (1H, m), 5.03 (1H,

m), 4.78 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.88-3.78 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.54 (1H, m), 1.39 (18H, s)
MS (FAB): m/z 675 (M)⁺

【0234】実施例45

4- (5 (S) - アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ-4' - (5 (S) - グリシルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化86】



アルゴン雰囲気下、実施例44の4- (5 (S) - tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - (N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシル) アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル (43 mg, 0.064 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) と水 (0.3 ml) の混合溶液を室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をLH-20 (ジクロロメタン:メタノール=1:1) で精製して、表題化合物 (66 mg, 100%) を得た。

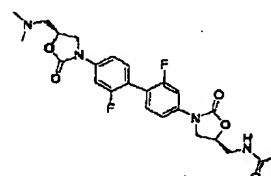
【0235】¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.64-7.60 (2H, m), 7.45-7.32 (4H, m), 4.97 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 4.2, 2 (1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 3.98-3.84 (2H, m), 3.72-3.61 (4H, m), 3.45-3.36 (2H, m)

MS (FAB): m/z 476 (M+1)⁺

【0236】実施例46

4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - N, N-ジメチルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル

【化87】



実施例13に記載の4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' -

(5 (S) - アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル (4 1.6 mg, 0.090 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (1 ml) - メタノール (1 ml) 溶液に、酢酸 (16 μ l, 0.279 mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (22 μ l) を加え、氷冷下、ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド (48 mg, 2.265 mmol) を加えた。室温で30分攪拌後、更に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (22 μ l) を加え、室温で30分攪拌した。再度ナトリウム トリアセトキシボロハイドライド (50 mg, 2.359 mmol) を加え、室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣を飽和炭酸カリウム-飽和食塩水

(1:1) で希釈し、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:9) で精製して、表題化合物 (32.1 mg, 72%) を得た。

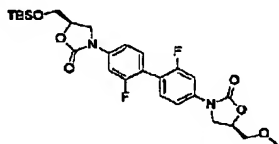
【0237】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52-7.48 (2H, m), 7.37-7.25 (4H, m), 6.03 (1H, dd, $J=6.0, 6.0$ Hz), 4.83-4.71 (2H, m), 4.07 (1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J=8.8, 8.8$ Hz), 3.86-3.79 (2H, m), 3.74-3.59 (2H, m), 2.73-2.61 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.02 (3H, s)

MS (FAB) : m/z 489 ($M+1$)⁺

【0238】実施例47

4-(5 (R) - tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ-4' - (5 (R) - メトキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル

【化88】



アルゴン雰囲気下、実施例5に記載の5 (R) - tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) - 2-オキシオキサゾリジン (282 mg) と、参考例7に記載の3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 5 (R) - メトキシメチル-2-オキシオキサゾリジン (72 mg, 0.205 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の溶液にリン酸カリウム

(52 mg, 0.245 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (22 mg, 0.019 mmol) を加え、80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、水に注ぎ、クロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、PTLC (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) で精製して、表題化合物 (26 mg, 23%) を得た。

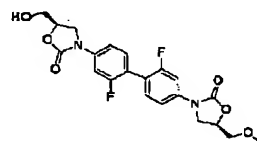
【0239】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.54-7.50 (2H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 4.76 (1H, m), 4.68 (1H, m), 4.07-4.01 (2H, m), 3.98-3.88 (3H, m), 3.79 (1H, dd, $J=3.2, 11.2$ Hz), 3.65-3.64 (2H, m), 3.42 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.07 (6H, s)

MS (FAB) : m/z 549 ($M+1$)⁺

【0240】実施例48

2, 2' - ジフルオロ-4 - (5 (R) - ヒドロキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - メトキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル

【化89】



実施例47に記載の4-(5 (R) - tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロ-4' - (5 (R) - メトキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル (24 mg, 0.044 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、氷冷下、テトラブチルアンモニウム フロリド (1.0M in テトラヒドロフラン, 0.05 ml, 0.05 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:9) で精製し、得られた固体を酢酸エチル、メタノール、ジクロロメタンで洗浄し、表題化合物 (13 mg, 68%) を得た。

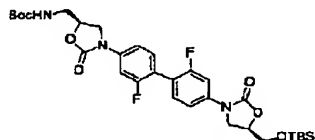
【0241】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64-7.62 (2H, m), 7.47-7.46 (4H, m), 5.25 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.88 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.19-4.11 (2H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.71-3.56 (4H, m), 3.31 (3H, s)

MS (FAB) : m/z 435 (M+1)⁺

【0242】実施例49

4-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ
メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-
-(5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシ
メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,
2'-ジフルオロビフェニル

【化90】



アルゴン雰囲気下、実施例5に記載の5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン(274 mg)と、参考例6に記載の5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(86 mg, 0.197 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)の溶液にリン酸カリウム(50 mg, 0.236 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(50 mg, 0.043 mmol)を加え、80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、水に注ぎ、クロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、PTLC(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、LH-20(ジクロロメタン:メタノール=1:1)で精製して、表題化合物(42 mg, 33%)を得た。

【0243】¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.45-7.42(2H, m), 7.25-7.19(4H, m), 5.18(1H, m), 4.69(1H, m), 4.63(1H, m), 4.15-3.70(6H, m), 3.45(2H, m), 1.31(9H, s), 0.77(9H, s), 0.00(6H, s)

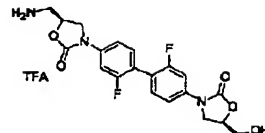
MS(TSP): positive m/z 651 (M+NH₄)⁺

negative m/z 692 (M+AcO)⁻

【0244】実施例50

4-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロ-4'-
(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化91】



アルゴン雰囲気下、実施例49に記載の4-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル(40 mg, 0.063 mmol)のトリフルオロ酢酸(1.5 ml)と水(0.5 ml)の混合溶液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をジクロロメタンで洗浄した。得られた固体をLH-20(ジクロロメタン:メタノール1:1)で精製して、表題化合物(25 mg, 74%)を得た。

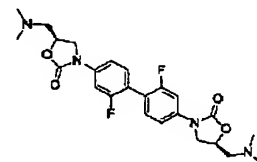
【0245】¹H-NMR(CD₃OD) δ 7.66-7.60(2H, m), 7.46-7.38(4H, m), 5.01(1H, m), 4.77(1H, m), 4.32(1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 4.17(1H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 3.98(1H, dd, J=6.3, 9.0 Hz), 3.93-3.85(3H, m), 3.72(1H, dd, J=3.9, 12.7 Hz), 3.43-3.32(2H, m)

MS(FAB): m/z 420 (M+1)⁺

【0246】実施例51

4,4'-ビス(5(S)-N,N-ジメチルアミノ-
2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジ
フルオロビフェニル

【化92】



アルゴン雰囲気下、実施例6に記載の5(S)-N,N-ジメチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン(260 mg)と、参考例10に記載の5(S)-N,N-ジメチルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(87 mg, 0.239 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 ml)の溶液にリン酸カリウム(63 mg, 0.297 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(26 mg, 0.023 mmol)を加え、80℃で3日間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロ

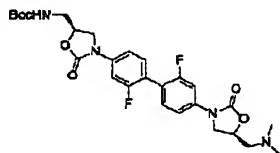
ホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：9、次に3：17）、LH-20（ジクロロメタン：メタノール＝1：1）、PTLC（メタノール：クロロホルム＝1：19）で精製して、表題化合物（12 mg、12%）を得た。

【0247】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57-7.54 (2H, m), 7.43-7.31 (4H, m), 4.91-4.84 (2H, m), 4.19 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 3.82 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 2.84-2.74 (4H, m), 2.43 (12H, s)
MS (FAB) : m/z 475 (M+1)⁺

【0248】実施例52

4-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-N,N-ジメチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル

【化93】



アルゴン雰囲気下、実施例3に記載の5(S)-(2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン(254 mg)と、参考例6に記載の5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(107 mg、0.245 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 ml)の溶液にリン酸カリウム(71 mg、0.334 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(27 mg、0.0234 mmol)を加え、80℃で終日攪拌した。室温まで冷却後、水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：19）、LH-20（ジクロロメタン：メタノール＝1：1）、PTLC（メタノール：クロロホルム＝1：19）で精製して、表題化合物（13 mg、10%）を得た。

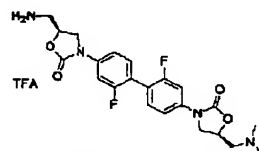
【0249】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.53-7.37 (2H, m), 7.37-7.26 (4

H, m), 4.98 (1H, m), 4.79-4.71 (2H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.54-3.52 (2H, m), 2.71-2.61 (2H, m), 2.33 (6H, s), 1.38 (9H, s)

【0250】実施例53

4-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-N,N-ジメチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化94】



アルゴン雰囲気下、実施例52に記載の4-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-ジメチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル(13 mg、0.024 mmol)のトリフルオロ酢酸(0.9 ml)と水(0.1 ml)の混合溶液を、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をLH-20（ジクロロメタン：メタノール＝1：1）で精製して、表題化合物(9 mg、67%)を得た。

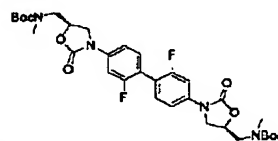
【0251】¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD=1:1) δ 7.57-7.54 (2H, m), 7.39-7.33 (4H, m), 4.86-4.77 (2H, m), 4.20-4.16 (2H, m), 3.88-3.83 (2H, m), 3.13-3.00 (2H, m), 2.75-2.72 (2H, m), 2.39 (6H, s)

MS (TSP) : m/z 447 (M+1)⁺

【0252】実施例54

4,4'-ビス(5(S)-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノ-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル

【化95】



アルゴン雰囲気下、実施例7に記載の5(S)-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン(213

2 mg) と、参考例 11 に記載の 5 (S) - (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) メチル-3- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2-オキシオキサゾリジン (154.5 mg, 0.343 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の溶液にリン酸カリウム (101.0 mg, 0.476 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (39.8 mg, 0.034 mmol) を加え、80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)、LH-20 (ジクロロメタン: メタノール=1:1)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ジクロロメタン=1:4) で精製して、表題化合物 (185.2 mg, 83%) を得た。

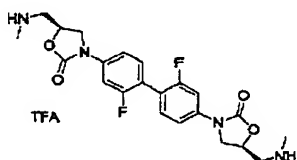
【0253】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.52 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.29 (2H, m), 4.86 (2H, m), 4.04 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 3.91 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.02 (6H, s), 1.44 (18H, s)

MS (FAB): m/z 646 (M)⁺

【0254】実施例 55

4, 4'-ビス (5 (S) -メチルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩

【化 96】



アルゴン雰囲気下、実施例 54 に記載の 4, 4'-ビス (5 (S) - (N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル) アミノ-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル (175 mg, 0.271 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 ml) と水 (0.2 ml) の混合溶液を、室温で1.5日間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をLH-20 (ジクロロメタン: メタノール=1:1) で精製して表題化合物 (151 mg, 82%) を得た。

【0255】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.72 (2H, m), 7.63-7.60 (2H, m), 7.54-7.44 (4H, m), 5.02 (2H, m), 4.28 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.88 (2H, dd, J=6.4, 9.2 Hz), 3.47-3.32 (4H, m), 2.65 (6

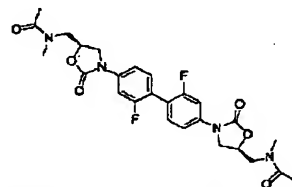
H, s)

MS (FAB): m/z 447 (M+)⁺

【0256】実施例 56

4, 4'-ビス (5 (S) - (N-アセチル-N-メチル) アミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化 97】



実施例 55 に記載の 4, 4'-ビス (5 (S) -メチルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩 (45.6 mg, 0.068 mmol) とピリジン (0.5 ml) の混合溶液に、無水酢酸 (40 μl, 0.424 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した後、反応をメタノールで停止した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムで希釈した後、有機層を1N塩酸水溶液で洗浄した。水層からクロロホルムで2回抽出後、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣をPTLC (メタノール: クロロホルム=1:19) で精製して、表題化合物 (35.6 mg, 99%) を得た。

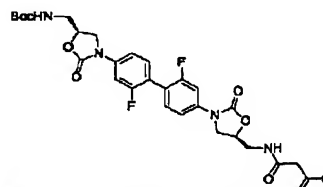
【0257】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57-7.53 (2H, m), 7.40-7.22 (4H, m), 4.94-4.87 (2H, m), 4.07 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 3.93 (2H, dd, J=3.0, 14.4 Hz), 3.82 (2H, dd, J=6.8, 9.0 Hz), 3.57 (2H, dd, J=6.8, 14.4 Hz), 3.20 (6H, s), 2.14 (6H, s)

MS (ESI): m/z 531 (M+)⁺

【0258】実施例 57

N- (3- (4' - (5 (S) - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル-4-イル) -2-オキシオキサゾリジン-5 (S) -イル) メチルマロナミック酸 tert-ブチル エステル

【化 98】



アルゴン雰囲気下、実施例 8 に記載の 5 (S) - tert

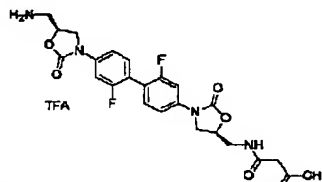
tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン (48.3 mg)、参考例12に記載の5(S)-tert-ブトキシカルボニルアセトアミドメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン (51.9 mg、0.124 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の溶液にリン酸カリウム (32.2 mg、0.152 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (12.8 mg、0.011 mmol) を加え、80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:9)、PTLC(メタノール:クロロホルム=1:17)、LH-20(ジクロロメタン:メタノール=1:1)で精製して表題化合物(34.0 mg、47%)を得た。

【0259】¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.73 (1H, m), 7.51-7.49 (2H, m), 7.31-7.27 (4H, m), 5.23 (1H, m), 4.84-4.79 (2H, m), 4.08-4.07 (2H, m), 3.87-3.85 (4H, m), 3.55 (2H, m), 3.27 (2H, s), 1.42 (9H, s), 1.24 (9H, s)
MS (FAB): m/z 660 (M+1)⁺

【0260】実施例58

N-(3-(4'-(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5(S)-イル)メチルマロナミック酸トリフルオロ酢酸塩

【化99】



アルゴン雰囲気下、実施例57に記載のN-(3-(4'-(5(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5(S)-イル)メチルマロナミック酸 tert-ブチル エステル (33.0 mg、0.050 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) と水 (0.2 ml) の混合溶液を、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をCos

mosil 75C₁₈ OPN (nacalai tesque社製)を用いた逆相のカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水=1:1)で精製して表題化合物(20.0 mg、64%)を得た。

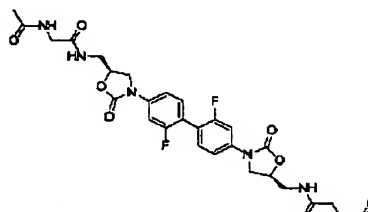
【0261】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.56 (1H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.52-7.43 (4H, m), 4.83-4.82 (2H, m), 4.22-4.16 (2H, m), 3.91-3.81 (2H, m), 3.50 (2H, brs), 3.16 (2H, s), 3.10 (2H, s)

MS (FAB): m/z 505 (M+1)⁺

【0262】実施例59

4, 4'-ビス(5(S)-(N-アセトグリシル)アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化100】



実施例43に記載の4, 4'-ビス(5(S)-グリシルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル トリフルオロ酢酸塩 (16.1 mg、0.021 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (24 μl、0.168 mmol)、無水酢酸 (0.1 ml in 1 ml ジクロロメタン、66 μl、0.064 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応をメタノールで停止し、溶媒を減圧留去した。残渣を水、メタノール、ジクロロメタンの順に洗浄し、表題化合物 (8.7 mg、70%) を得た。

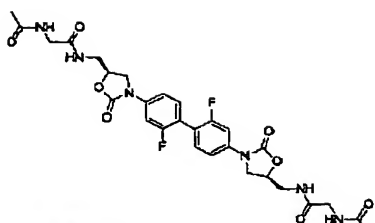
【0263】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.25 (2H, dd, J=5.6, 5.6 Hz), 8.11 (2H, dd, J=5.6, 5.6 Hz), 7.61-7.58 (2H, m), 7.50-7.41 (4H, m), 4.79 (2H, m), 4.16 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.80 (2H, dd, J=6.0, 9.2 Hz), 3.68-3.65 (4H, m), 3.48-3.45 (4H, m), 1.84 (6H, s)

MS (FAB): m/z 617 (M+1)⁺

【0264】実施例60

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-(N-アセトグリシル)アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化101】



実施例45に記載の4-(5(S)-アミノ)メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-グリシルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ビスフェニルトリフルオロ酢酸塩(15.1 mg, 0.024 mmol)のジクロロメタン(1 ml)懸濁液に、トリエチルアミン(10 μ l, 0.072 mmol)、無水酢酸(0.1 ml in 1 ml ジクロロメタン、37 μ l, 0.037 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応をメタノールで停止し、溶媒を減圧留去した。残渣を水、メタノール、ジクロロメタンの順に洗浄し、表題化合物(9.6 mg, 71%)を得た。

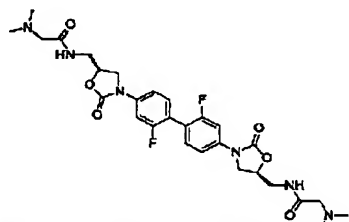
【0265】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.29-8.24 (2H, m), 8.12 (1H, dd, $J=5.6, 5.6\text{ Hz}$), 7.61-7.59 (2H, m), 7.48-7.41 (4H, m), 4.80-4.70 (2H, m), 4.19-4.08 (4H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.48-3.40 (2H, m), 1.84 (6H, s)

MS (FAB) : m/z 560 ($M+1$) $^+$

【0266】実施例61

4,4'-ビス(5(S)-2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル

【化102】



アルゴン雰囲気下、実施例3に記載の5(S)-2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン(79 mg, 0.188 mmol)と、参考例13に記載の5(S)-2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(78 mg, 0.185 mmol)

01)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 ml)の溶液に、リン酸カリウム(52 mg, 0.245 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(23 mg, 0.020 mmol)を加え、80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:19)、LH-20(ジクロロメタン:メタノール=1:1)で精製して、表題化合物(21 mg, 19%)を得た。

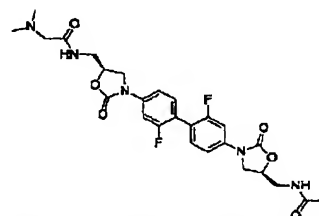
【0267】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 7.72 (2H, dd, $J=6.4, 6.4\text{ Hz}$), 7.54 (2H, m), 7.49-7.22 (4H, m), 4.83 (2H, m), 4.10 (2H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 3.84 (2H, dd, $J=6.4, 9.2\text{ Hz}$), 3.76-3.66 (4H, m), 3.03-2.92 (4H, m), 2.27 (12H, s)

MS (FAB) : m/z 589 ($M+1$) $^+$

【0268】実施例62

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,2'-ジフルオロビフェニル

【化103】



アルゴン雰囲気下、実施例3に記載の5(S)-2-(N,N-ジメチルアミノ)アセトアミド)メチル-3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン(101 mg, 0.240 mmol)と、参考例3に記載の5(R)-アセトアミドメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン(81 mg, 0.214 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 ml)の溶液に、リン酸カリウム(66 mg, 0.311 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(30 mg, 0.026 mmol)を加え、80℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：19）、LH-20（ジクロロメタン：メタノール＝1：1）で精製して、表題化合物（40 mg、34%）を得た。

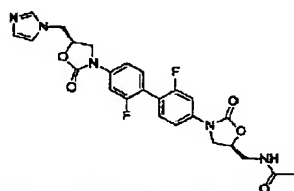
【0269】 $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.27（1H, dd, $J=5.6, 5.6\text{ Hz}$ ）, 8.12（1H, dd, $J=5.6, 5.6\text{ Hz}$ ）, 7.61-7.59（2H, m）, 7.50-7.41（4H, m）, 4.84-4.75（2H, m）, 4.20-4.15（2H, m）, 3.86（1H, dd, $J=5.6, 9.2\text{ Hz}$ ）, 3.78（1H, dd, $J=5.6, 9.2\text{ Hz}$ ）, 3.52-3.40（4H, m）, 2.89（2H, s）, 2.17（6H, s）, 1.84（3H, s）

MS（FAB）： m/z 546（ $M+1$ ） $^+$

【0270】実施例63

4-（5（S）-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）-2, 2'-ジフルオロ-4'-（5（S）-イミダゾール-1-イルメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）ビフェニル

【化104】



アルゴン雰囲気下、実施例9に記載の5（S）-アセトアミドメチル-3-（3-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）-2-オキソオキサゾリジン（48 mg）と参考例14に記載の3-（3-フルオロ-4-ヨードフェニル）-5（S）-（イミダゾール-1-イル）メチル-2-オキソオキサゾリジン（49 mg、0.127 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（1 ml）の溶液にリン酸カリウム（37 mg、0.174 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（16 mg、0.014 mmol）を加え、80℃で22時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：19、次に1：9）、LH-20（ジクロロメタン：メタノール＝1：1）で精製して表題化合物（10 mg、15%）を得た。

【0271】 $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.27（1H, dd, $J=6.0, 6.0\text{ Hz}$ ）, 7.71（1H, s）, 7.62-7.53（2H, m）,

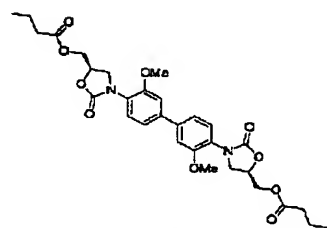
7.48-7.39（4H, m）, 7.25（1H, s）, 6.93（1H, s）, 5.03（1H, m）, 4.76（1H, m）, 4.41（2H, d, $J=4.4\text{ Hz}$ ）, 4.26-4.15（2H, m）, 3.86（1H, dd, $J=6.0, 9.2\text{ Hz}$ ）, 3.79（1H, dd, $J=6.4, 9.2\text{ Hz}$ ）, 3.44（2H, dd, $J=5.6, 5.6\text{ Hz}$ ）, 1.84（3H, s）

MS（FAB）： m/z 512（ $M+1$ ） $^+$

【0272】実施例64

4, 4'-ビス（5（R）-ブチリルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）-3, 3'-ジメトキシビフェニル

【化105】



臭化リチウム（109 mg、1.20 mmol）およびトリブチルホスフィンオキシド（262 mg、1.20 mmol）のキシレン溶液（6 ml）を150℃の油浴で1.5時間加熱した。（R）-酪酸グリシジル（3.0 ml、21.2 mmol）および3, 3'-ジメトキシ-4, 4'-ビフェニルジイソシアナート（85%、3.49 g、10.0 mmol）のキシレン溶液（6 ml）を加え、同温で3時間攪拌した。放冷後溶媒を減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルおよび水を加えた。ジクロロメタンで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝40：1）で精製し、表題の化合物（5.09 g、87%）を得た。

【0273】 $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.41（2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$ ）, 7.37（2H, d, $J=1.7\text{ Hz}$ ）, 7.32（2H, dd, $J=1.7, 8.0\text{ Hz}$ ）, 4.90-5.00（2H, m）, 4.35（2H, dd, $J=2.9, 12.2\text{ Hz}$ ）, 4.28（2H, dd, $J=5.1, 12.2\text{ Hz}$ ）, 4.05（2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$ ）, 3.70（2H, dd, $J=6.1, 9.0\text{ Hz}$ ）, 3.94（6H, s）, 2.37（4H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ）, 1.50-1.65（4H, m）, 0.91（6H, t, $J=7.3\text{ Hz}$ ）

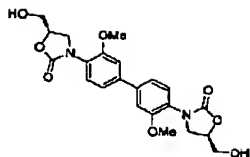
MS（EI）： m/z 584（ M ） $^+$

【0274】実施例65

4, 4'-ビス（5（R）-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル）-3, 3'-ジメトキシ

シビフェニル

【化106】



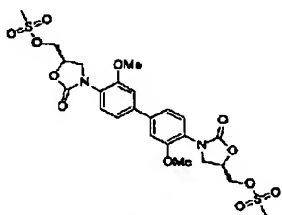
実施例64の4, 4'-ビス(5(R)-ブチルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル(5.09 g、8.71 mmol)のメタノール溶液(90 ml)に2.8%ナトリウムメチラートメタノール溶液(0.34 ml、1.76 mmol)を室温にて加え、同温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加えて析出した固体を濾取し、水で洗浄、乾燥することにより表題化合物(2.84 g、73%)を得た。

【0275】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 7.30 (2H, dd, $J=1.9, 8.3$ Hz), 5.21 (2H, s), 4.65-4.73 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.93 (6H, s), 3.69 (2H, dd, $J=6.3, 8.3$ Hz), 3.54-3.70 (4H, m)
MS (EI) : m/z 444 (M) $^{+}$

【0276】実施例66

4, 4'-ビス(5(R)-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル

【化107】



実施例65の4, 4'-ビス(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル(889 mg、2.00 mmol)のジクロロメタン溶液(10 ml)にトリエチルアミン(0.61 ml、4.38 mmol)およびメタンスルホンクロリド(0.46 ml、5.94 mmol)を氷冷下にて加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に氷冷下で飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20：1)で精製することにより、表題化合物(704 mg、59%)を得た。

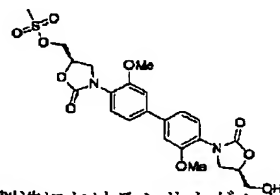
【0277】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=1.7$ Hz), 7.31 (2H, dd, $J=1.7, 8.1$ Hz), 4.95-5.05 (2H, m), 4.52 (2H, dd, $J=2.7, 11.5$ Hz), 4.45 (2H, dd, $J=5.1, 11.4$ Hz), 3.93 (6H, s), 3.70 (2H, dd, $J=5.8, 8.8$ Hz), 3.27 (6H, s).

MS (EI) : m/z 600 (M) $^{+}$

【0278】実施例67

4-(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル

【化108】



実施例66の製造におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィーの別なるフラクションより、実施例66の化合物である4, 4'-ビス(5(R)-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニルと表題化合物である4-(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニルの約1：1混合物(223 mg)を得た。

【0279】HPLCMS測定条件

カラム：Capcell pak C18 MG 5 μm 4.6 \times 150 mm (資生堂社製)

流速：0.8 ml/分

溶出溶剤：50 mmol 酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル：水=10：10：80から10分間かけて10：90：0まで徐々に比率を変化させた。

UV：265 nm

表題化合物の保持時間：9.63分 MS (TSP) : m/z 540 (M+NH $_4$) $^{+}$

実施例66の保持時間：10.68分 MS (TSP) : m/z 619 (M+H+NH $_4$) $^{+}$

【0280】表題化合物のRf値：0.30 (クロロホルム：メタノール=10：1)

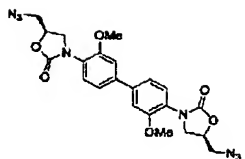
実施例66のRf値：0.40 (クロロホルム：メタノール=10：1)

【0281】実施例68

4, 4'-ビス(5(R)-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビ

フェニル

【化109】



実施例66の4, 4'-ビス(5(R)-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル(681 mg、1.13 mmol)のジメチルスルホキシド(10 ml)溶液にアジ化ナトリウム(294 mg、4.52 mmol)を室温にて加え、50℃で7時間攪拌した。室温に放冷後、さらに1時間50℃で攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、水(2回)および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で洗浄し、表題化合物(152 mg、27%)を得た。

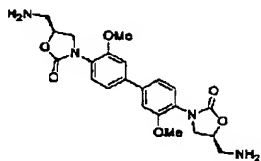
【0282】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=1.9$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J=1.9, 8.0$ Hz), 4.85-4.95 (2H, m), 4.03 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 3.94 (6H, s), 3.75 (2H, dd, $J=3.2, 13.4$ Hz), 3.64-3.70 (4H, m)

MS (EI): m/z 494 (M) +

【0283】実施例69

4, 4'-ビス(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル

【化110】



実施例68の4, 4'-ビス(5(R)-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル(148 mg、0.30 mmol)の酢酸エチル溶液(4 ml)に10%パラジウム炭素(15 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応溶液をセライトで濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にメタノール(6 ml)および10%パラジウム炭素(15 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で8.5時間攪拌した。反応溶液をセライトで濾過後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物

(123 mg、93%)を得た。

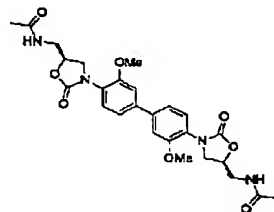
【0284】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 7.30 (2H, dd, $J=1.9, 8.0$ Hz), 4.55-4.65 (2H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 3.93 (6H, s), 3.70 (2H, dd, $J=6.3, 8.5$ Hz), 3.15-3.20 (2H, m), 2.83 (4H, d, $J=5.4$ Hz), 1.75-1.85 (4H, br s)

MS (FAB): m/z 442 (M+1) +

【0285】実施例70

4, 4'-ビス(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル

【化111】



実施例69の4, 4'-ビス(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル(98 mg、0.22 mmol)に無水酢酸(0.4 ml)およびピリジン(0.1 ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加えて析出した固体を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物(88 mg、76%)を得た。

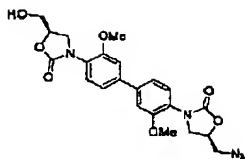
【0286】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=1.7$ Hz), 7.31 (2H, dd, $J=1.7, 8.0$ Hz), 4.65-4.75 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 3.93 (6H, s), 3.62 (2H, dd, $J=6.1, 8.8$ Hz), 3.33-3.52 (4H, m), 1.88 (6H, s)

MS (FAB): m/z 527 (M+1) +

【0287】実施例71

4-(5(R)-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3, 3'-ジメトキシビフェニル

【化112】



実施例 67 の製造にて得られた、実施例 66 の化合物である 4, 4' -ビス (5 (R) -メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3, 3' -ジメトキシビフェニルと実施例 67 の化合物である 4- (5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3, 3' -ジメトキシビフェニルの約 1 : 1 混合物 (205 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (76 mg、1.17 mmol) を室温にて加え、50℃で 4 時間攪拌し、放冷した。さらに 50℃で 8 時間攪拌し、放冷後、反応溶液に水を加えた。酢酸エチルで抽出して得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製することにより、表題化合物 (59 mg) を得た。

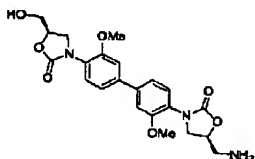
【0288】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.42 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.36 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.32 (1H, dd, J=1.9, 8.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.0, 8.1 Hz), 5.21 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.85-4.95 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.55-3.80 (6H, M)

MS (FAB) : m/z 470 (M+1)⁺

【0289】実施例 72

4- (5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3, 3' -ジメトキシビフェニル

【化113】



実施例 71 の 4- (5 (R) -アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イ

ル) -3, 3' -ジメトキシビフェニル (50 mg、0.11 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液をセライトで濾過した後に溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (48 mg、98%) を得た。

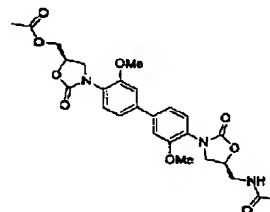
【0290】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.40 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.35 (2H, d, J=1.7 Hz), 7.29 (2H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 5.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 3.92 (6H, s), 3.54-3.71 (4H, m), 2.82 (2H, d, J=5.1 Hz)

MS (EI) : m/z 443 (M)⁺

【0291】実施例 73

4- (5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -アセトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3, 3' -ジメトキシビフェニル

【化114】



実施例 72 の 4- (5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4' - (5 (R) -ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -3, 3' -ジメトキシビフェニル (39 mg、0.09 mmol) に無水酢酸 (0.4 ml) およびピリジン (0.1 ml) を室温にて加え、同温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジクロロメタンおよびメタノールで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより表題化合物 (37 mg、78%) を得た。

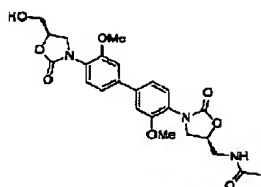
【0292】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.25 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.7, 8.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J=1.7, 8.3 Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 4.03 (1H, t, J=9.0 Hz),

3.96 (1H, t, J=9.0 Hz), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.68 (1H, d, J=6.1, 9.1 Hz), 3.61 (1H, dd, J=6.1, 8.7 Hz), 3.30-3.50 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.87 (3H, s)
MS (EI): m/z 527 (M)⁺

【0293】実施例74

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3,3'-ジメトキシビフェニル

【化115】



実施例73の4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(R)-アセトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3,3'-ジメトキシビフェニル (31 mg, 0.06 mmol) のメタノール懸濁液 (1 ml) に炭酸カリウム (12 mg, 0.09 mmol) を室温にて加え、同温で2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物 (18 mg, 62%) を得た。

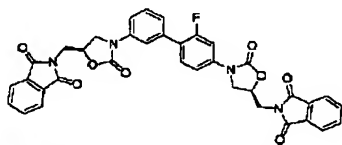
【0294】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.26 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (2H, br s), 7.26-7.32 (2H, m), 5.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.63-4.75 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=8.5 Hz), 3.92 (3H, s), 3.55-3.70 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 1.87 (3H, s)

MS (EI): m/z 485 (M)⁺

【0295】実施例75

3',4-ビス(2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチル-オキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロビフェニル

【化116】



実施例1に記載の3-(3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

-2-イル)フェニル)-2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン (233 mg, 0.50 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (58 mg, 0.05 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液にリン酸カリウム (138 mg, 0.65 mmol) および参考例18の3-(3-ヨードフェニル)-2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチルオキサゾリジン (224 mg, 0.5 mmol) を室温にて加え、80℃で9時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製した。得られた固体にジエチルエーテルおよびメタノールを加え、濾取、洗浄、乾燥することにより表題化合物 (287 mg, 87%) を得た。

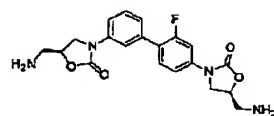
【0296】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.83-7.95 (8H, m), 6.90-7.76 (7H, m), 4.90-5.03 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 3.85-4.05 (6H, m)

MS (FAB): m/z 661 (M)⁺

【0297】実施例76

3',4-ビス(5(S)-アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロビフェニル

【化117】



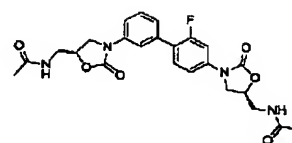
実施例75の3',4-ビス(2-オキソ-5(R)-フタルイミドメチル-オキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロビフェニル (281 mg, 0.43 mmol) のエタノール懸濁液 (4 ml) にヒドラジン・一水和物 (42 ml, 0.87 mmol) を室温にて加え、80℃で1.5時間攪拌した。ヒドラジン・一水和物 (42 ml, 0.87 mmol) を加え、さらに3.5時間攪拌した後、放冷した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物の粗生成物 (299 mg) を得た。

【0298】R_f値: 0.06 (クロロホルム:メタノール=10:1)

【0299】実施例77

3',4-ビス(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2-フルオロビフェニル

【化118】



実施例 76 の 3', 4'-ビス (5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2-フルオロビフェニルの粗生成物 (299 mg) に無水酢酸 (0.4 ml) およびピリジン (0.1 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンおよびメタノールで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1 から 10:1) で精製した。得られた固体にジエチルエーテルを加えて濾取、乾燥することにより表題化合物 (51 mg、2 工程 24%) を得た。

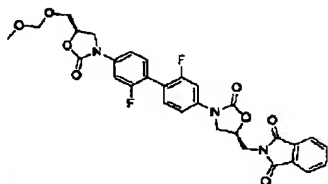
【0300】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.20-8.28 (2H, m), 7.25-7.60 (7H, m), 4.70-4.80 (2H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 3.40-3.34 (4H, m), 1.83 (3H, s), 1.82 (3H, s)

MS (FAB): m/z 485 (M+1)⁺

【0301】実施例 78

2, 2'-ジフルオロ-4- (5 (R) -メトキシメトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4'- (2-オキソ-5 (S) -フタルイミドメチルオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル

【化 119】



実施例 1 に記載の 3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) -2-オキソ-5 (R) -フタルイミドメチルオキサゾリジン (466 mg、1.00 mmol)、参考例 20 に記載の (R) -3- (4-プロモ-3-フルオロフェニル) -5- (メトキシメトキシメチル) -2-オキソオキサゾリジン (434 mg、1.30 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (116 mg、0.10 mmol) およびリン酸カリウム (276 mg、1.30 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を 80℃ で一晩攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にジクロロメタンおよび水を加え、ジクロロメタンおよびメタノールで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1、次に 4:1) で精製することにより表

題化合物 (296 mg、50%) を得た。

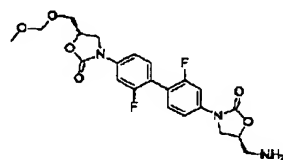
【0302】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.85-7.95 (4H, m), 7.38-7.65 (6H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 4.64 (2H, d), 4.26 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.19 (1H, t, J=9.0 Hz), 3.86-4.07 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=4.3, 11.7 Hz), 3.71 (1H, dd, J=4.3, 11.4 Hz), 3.28 (3H, s)

MS (FAB): m/z 594 (M+1)⁺

【0303】実施例 79

4- (5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロ-4'- (5 (R) -メトキシメトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル

【化 120】



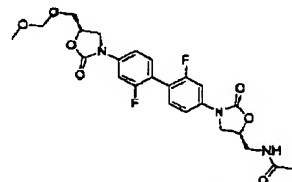
実施例 78 の 2, 2'-ジフルオロ-4- (5 (R) -メトキシメトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4'- (2-オキソ-5 (S) -フタルイミドメチルオキサゾリジン-3-イル) ビフェニル (178 mg、0.30 mmol) のエタノール懸濁液 (4 ml) にヒドラジン・一水和物 (29 ml、0.60 mmol) を室温にて加え、80℃ で 2 時間攪拌した。ヒドラジン・一水和物 (29 ml、0.60 mmol) を加え、一晩攪拌した。さらにヒドラジン・一水和物 (29 ml、0.60 mmol) を加え一晩攪拌した後、放冷した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物の粗生成物 (183 mg) を得た。

【0304】R_f 値: 0.10 (クロロホルム:メタノール=10:1)

【0305】実施例 80

4- (5 (S) -アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -4'- (5 (R) -メトキシメトキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化 121】



実施例 79 の 4- (5 (S) -アミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) -2, 2'-ジフルオロ

−4′ − (5 (R) −メトキシメトキシメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル) ビフェニルの粗生成物 (183 mg) に無水酢酸 (2.0 ml) およびピリジン (0.2 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することにより表題化合物 (110 mg、2工程73%) を得た。

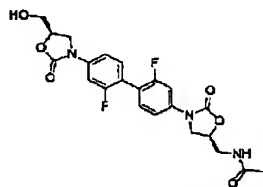
【0306】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.26 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.19 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.18 (1H, t, J=6.6 Hz), 3.89 (1H, dd, J=6.1, 9.0 Hz), 3.79 (1H, dd, J=6.9, 9.0 Hz), 3.77 (1H, dd, J=4.2, 11.5 Hz), 3.71 (1H, d, J=4.6, 11.7 Hz), 3.44 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.28 (3H, s), 1.84 (3H, s)

MS (EI): m/z 505 (M)⁺

【0307】実施例81

4− (5 (S) −アセトアミドメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル) −2, 2′ −ジフルオロ−4′ − (5 (R) −ヒドロキシメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル) ビフェニル

【化122】



実施例80の4− (5 (S) −アセトアミドメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル) −4′ − (5 (R) −メトキシメトキシメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル) −2, 2′ −ジフルオロビフェニル (71 mg、0.14 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (2 ml) にトリフルオロ酢酸 (0.05 ml) を室温で加え、2時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (0.05 ml) を加え一晩攪拌した後、トリフルオロ酢酸 (1.0 ml) を、さらに4.5時間後に0.5 ml加えた。30分後反応溶液を減圧留去し、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製することにより表題化合物 (36 mg、56%) を得た。

【0308】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.27 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.57-7.66 (2H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 5.25

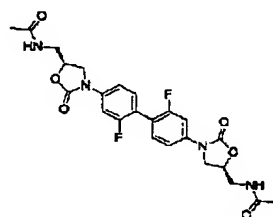
(1H, t, J=5.6 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 4.18 (1H, t, J=9.0 Hz), 4.14 (1H, t, J=9.3 Hz), 3.88 (1H, dd, J=6.4, 9.0 Hz), 3.79 (1H, dd, J=6.4, 9.0 Hz), 3.70 (1H, ddd, J=3.2, 5.6, 12.2 Hz), 3.58 (1H, dd, J=9.9, 5.9, 12.2 Hz), 3.44 (2H, t, J=5.4 Hz), 1.84 (3H, s)

MS (FAB): m/z 462 (M+)⁺

【0309】実施例82

4, 4′ −ビス (5 (S) −アセトアミドメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル) −2, 2′ −ジフルオロビフェニル

【化123】



実施例9に記載の5 (S) −アセトアミドメチル−3− (3−フルオロ−4− (4, 4, 5, 5−テトラメチル−1, 3, 2−ジオキサボロラン−2−イル) フェニル) −2−オキソオキサゾリジン (317 mg、0.41 mmol)、参考例3の5 (R) −アセトアミドメチル−3− (3−フルオロ−4−ヨードフェニル) −2−オキソオキサゾリジン (170 mg、0.45 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (24 mg、0.21 mmol) およびりん酸カリウム (96 mg、0.45 mmol) のN, N−ジメチルホルムアミド懸濁液 (6 ml) を80℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンおよび水を加え、ジクロロメタンおよびメタノールで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を濾取し、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄後乾燥することにより、表題化合物 (89 mg、43%) を得た。

【0310】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.26 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.43 (2H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 4.73-4.81 (2H, m), 4.17 (2H, t, J=9.0 Hz), 3.79 (2H, dd, J=6.3, 9.2 Hz), 3.44 (4H, t, J=5.6 Hz), 1.84 (6H, s)

【0311】実施例82の化合物は下記の別なる方法によっても製造される。

【0312】参考例3の5 (R) −アセトアミドメチル−3− (3−フルオロ−4−ヨードフェニル) −2−オ

キノオキサゾリジン (378 mg, 1.00 mmol)、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (82 mg, 0.10 mmol)、りん酸カリウム (637 mg, 3.00 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (82 mg, 0.10 mmol) のジメチルスルホキシド懸濁液 (6 ml) を室温で一晩攪拌し、80℃で3日間攪拌した。室温まで冷却後、ジクロロメタンおよび水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を濾取し、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄後乾燥することにより、表題化合物 (66 mg, 26%) を得た。

【0313】さらに実施例82の化合物は下記の方法によっても製造される。

【0314】アルゴン雰囲気下、参考例3の5(R)-アセトアミドメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン (175 mg, 0.46 mmol) とビスピナコレートジボロン (178 mg, 0.69 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (1:1) (19 mg, 0.007 mmol)、酢酸カリウム (137 mg, 1.39 mmol) をジメチルスルホキシド (5 ml) に溶解し、4時間80℃にて加熱攪拌した。その後反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL) に希釈、水 (30 ml × 2)、飽和食塩水 (30 ml) にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し濾過し減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1、酢酸エチル: メタノール = 60:1 から 10:1) にて精製した。得られた固体をジメチルスルホキシド (2 ml) に溶解し、n-ヘキサンを加えて固体を析出させ、表題化合物を得た (13 mg, 11%)。

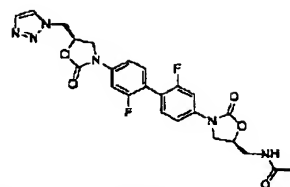
【0315】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.24 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.58-7.60 (4H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 4.72-4.78 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=8.8 Hz), 3.78 (2H, dd, J=6.3, 9.0 Hz), 3.43 (4H, t, J=5.4 Hz), 1.83 (6H, s)

MS (FAB): m/z 503 (M+1)⁺

【0316】実施例83

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロ-4'-(5(S)-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ビフェニル

【化124】



アルゴン雰囲気下、実施例2の5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル)-2-オキソオキサゾリジン (97 mg, 0.257 mmol)、参考例21の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(S)-(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル-2-オキソオキサゾリジン (91 mg, 0.235 mmol)、りん酸カリウム (129 mg, 0.607 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (39 mg, 0.047 mmol) のジメチルホルムアミド (2.5 ml) 懸濁液を80℃で22時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎクロロホルムで5回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 1:9)、LH-20 (塩化メチレン: メタノール = 1:1) で精製して、表題化合物 (75 mg, 62%) を得た。

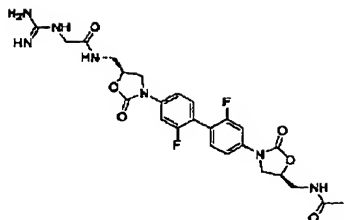
【0317】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.26 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 8.19 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.77 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.62-7.37 (6H, m), 5.18 (1H, m), 4.86 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.77 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 4.17 (1H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 3.96 (1H, dd, J=5.6, 9.2 Hz), 3.78 (1H, dd, J=6.8, 9.2 Hz), 3.45-3.36 (2H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB⁺): m/z 513 (M+1)⁺

【0318】実施例84

4-(5(S)-アセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4'-(5(S)-グアニジノアセトアミドメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 2'-ジフルオロビフェニル

【化125】



実施例 26 の 4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (S) - グリシルアミノメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニルトリフルオロ酢酸塩 (110 mg、0.174 mmol) のジメチルホルムアミド (1.7 ml) の溶液に、トリエチルアミン (0.15 ml、0.861 mmol)、1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 (80 mg、0.545 mmol) を加え、60℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残差をLH-20 (塩化メチレン：メタノール=1：1) で精製した。得られた固体を塩化メチレンで洗浄して、表題化合物 (93 mg、95%) を得た。

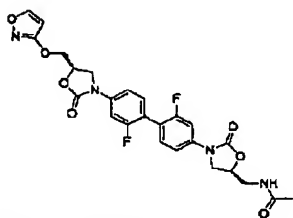
【0319】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.52 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 8.27 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.52-7.41 (5H, m), 7.30-7.05 (2H, m), 4.80-4.77 (2H, m), 4.22-4.15 (2H, m), 3.87 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.83-3.76 (2H, m), 3.54-3.52 (2H, m), 3.44 (2H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 1.84 (3H, s).

MS (FAB⁺) : m/z 560 (M+1)⁺

【0320】実施例 85

4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - (イソオキサゾール-3-イル) オキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル

【化126】



アルゴン雰囲気下、実施例 2 の 5 (R) - アセトキシメチル-3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル) フェニル) - 2-オキシオキサゾリジン (101 mg、0.267 mmol)、参考例 22 の 3- (3-

フルオロ-4-ヨードフェニル) - 5 (R) - (イソオキサゾール-3-イル) オキシメチル-2-オキシオキサゾリジン (99 mg、0.245 mmol)、リン酸カリウム (75 mg、0.353 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルフォスフィノ) - フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (25 mg、0.031 mmol) のジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液を80℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎクロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム=1：9)、PTLC (メタノール：クロロホルム=1：9)、LH-20 (塩化メチレン：メタノール=1：1) で精製して、表題化合物 (88 mg、68%) を得た。

【0321】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J=5.6, 5.6 Hz), 7.66-7.47 (2H, m), 7.48-7.42 (4H, m), 6.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.12 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.55-4.46 (2H, m), 4.24 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 4.17 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 3.99 (1H, dd, J=6.4, 9.2 Hz), 3.78 (1H, dd, J=6.4, 9.2 Hz), 3.45-3.42 (2H, m), 1.84 (3H, s).

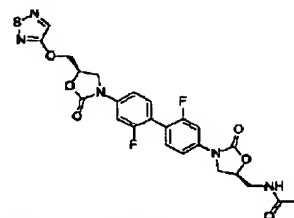
MS (TSP) positive : m/z 546 (M+NH₄)⁺

negative : m/z 641 (M+CF₃COO)⁻

【0322】実施例 86

4- (5 (S) - アセトアミドメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 4' - (5 (R) - (1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) オキシメチル-2-オキシオキサゾリジン-3-イル) - 2, 2' - ジフルオロビフェニル

【化127】



アルゴン雰囲気下、実施例 2 の 5 (R) - アセトキシメチル-3- (3-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル) フェニル) - 2-オキシオキサゾリジン (107

mg、0.283 mmol)、参考例23の3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5(R)-(1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシメチル-2-オキソオキサゾリジン(108 mg、0.256 mmol)、リン酸カリウム(72 mg、0.339 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(21 mg、0.026 mmol)のジメチルホルムアミド(2.5 ml)懸濁液を80℃で20時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却後、飽和食塩水に注ぎクロロホルムで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:9)、LH-20(塩化メチレン:メタノール=1:1)、PTLC(メタノール:クロロホルム=1:9)で精製して、表題化合物(90 mg、64%)を得た。

【0323】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (1H, s), 8.26 (1H, dd, $J=6.0, 6.0\text{ Hz}$), 7.65-7.59 (2H, m), 7.52-7.42 (4H, m), 5.16 (1H, m), 4.80-4.66 (2H, m), 4.28 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=8.8, 8.8\text{ Hz}$), 4.03 (1H, dd, $J=6.4, 9.2\text{ Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=6.4, 8.8\text{ Hz}$), 3.45-3.35 (2H, m), 1.84 (3H, s)

MS (FAB⁺): m/z 546

【0324】実施例87

以下に、ヒトの感染症の治療又は予防の目的の為に投与する一般式(I)の化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物(以下、化合物X)を含有する代表的な投与剤型を示す。

【0325】

【表1】

錠剤1	mg/錠
化合物X	100
乳糖	179
クロスカルメロースナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

錠剤2	mg/錠
化合物X	50
乳糖	229
クロスカルメロースナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

カプセル剤	mg/カプセル
化合物X	10
乳糖	389
クロスカルメロースナトリウム	100
ステアリン酸マグネシウム	1

注射剤	(50 mg/ml)
化合物X	3.0%W/V
等張水溶液	100%になる量

【0326】配合を補助する為に、pH調整剤、製薬学的に許容しうる溶解補助剤等(ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、エタノール等)、錯化剤(ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン等)を用いてもよい。

【0327】上記実施例に示した一般式(I)の化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物の代表的な化合物について、その抗菌活性の測定結果を試験例として下記に示す。

【0328】試験例

最小発育阻止濃度(MIC)の測定

本発明の代表的な化合物の最小発育阻止濃度(MIC)の測定を日本化学療法学会標準法(CHEMOTHERAPY, 29:76-79, 1981)の寒天平板希釈法に準拠して行った。但し、抗菌剤の希釈濃度は1mg/mLを中心とした2倍希釈系列とし、試験培地には、5%馬脱繊維血、5mg/mL heminおよび15mg/mL NADを含むSensitivity Disk Agar-Nを用いた。接種菌液は、約 10^6 cfu/mLになるように調整し、その約5mLをミクロプランターで接種した。また、比較薬として、リネゾリドのMICを同様に測定した。

【0329】

【表2】

最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
実施例番号	黄色ブドウ球菌 ¹⁾	エンテロコッカス・フェシエー ²⁾
1 1	2	0.5
1 3	0.25	0.125
1 4	0.125	0.125
1 6	1	1
1 9	2	2
2 6	0.5	0.25
2 7	0.25	0.25
2 9	0.5	0.5
3 0	0.25	0.25
3 3	0.25	0.25
3 4	0.25	0.25
3 5	0.25	0.25
4 0	0.5	0.25
4 3	2	2
4 5	0.5	0.25
4 8	1	1
5 0	0.5	0.5
8 0	0.5	0.5
8 1	0.25	0.125
8 2	0.5	0.25
8 3	0.125	0.125
8 5	0.25	0.25
8 6	0.25	0.25
リネゾリド	2	2

1) メチシリン耐性株、2) バンコマイシン耐性株

【0330】

【発明の効果】本発明により得られる新規ビフェニル誘導体またはその製薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物は、既存薬が有効性を示す感受性菌のみなら

ず、MRSA、VREなどの多剤耐性菌、さらにはある種のリネゾリド耐性菌にも優れた抗菌活性を有し、抗菌剤として非常に有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C 0 7 D 413/14		C 0 7 D 413/14	
	417/14	417/14	
C 0 7 F 5/04		C 0 7 F 5/04	C
C 0 7 H 7/033		C 0 7 H 7/033	

(72)発明者 川口 真美
 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
 治製菓株式会社薬品総合研究所内
 (72)発明者 前橋 一紀
 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
 治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 吉田 諭
 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
 治製菓株式会社薬品総合研究所内

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE02
BA11 BB04 BC06
4C057 BB02 EE03 HH03
4C063 AA03 BB08 CC67 DD52 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC69
BC85 EA01 GA07 GA09 MA01
NA14 ZB35
4H048 AA01 AA03 AB20 AB84 VA77